

THESIS

MUNICH

1965

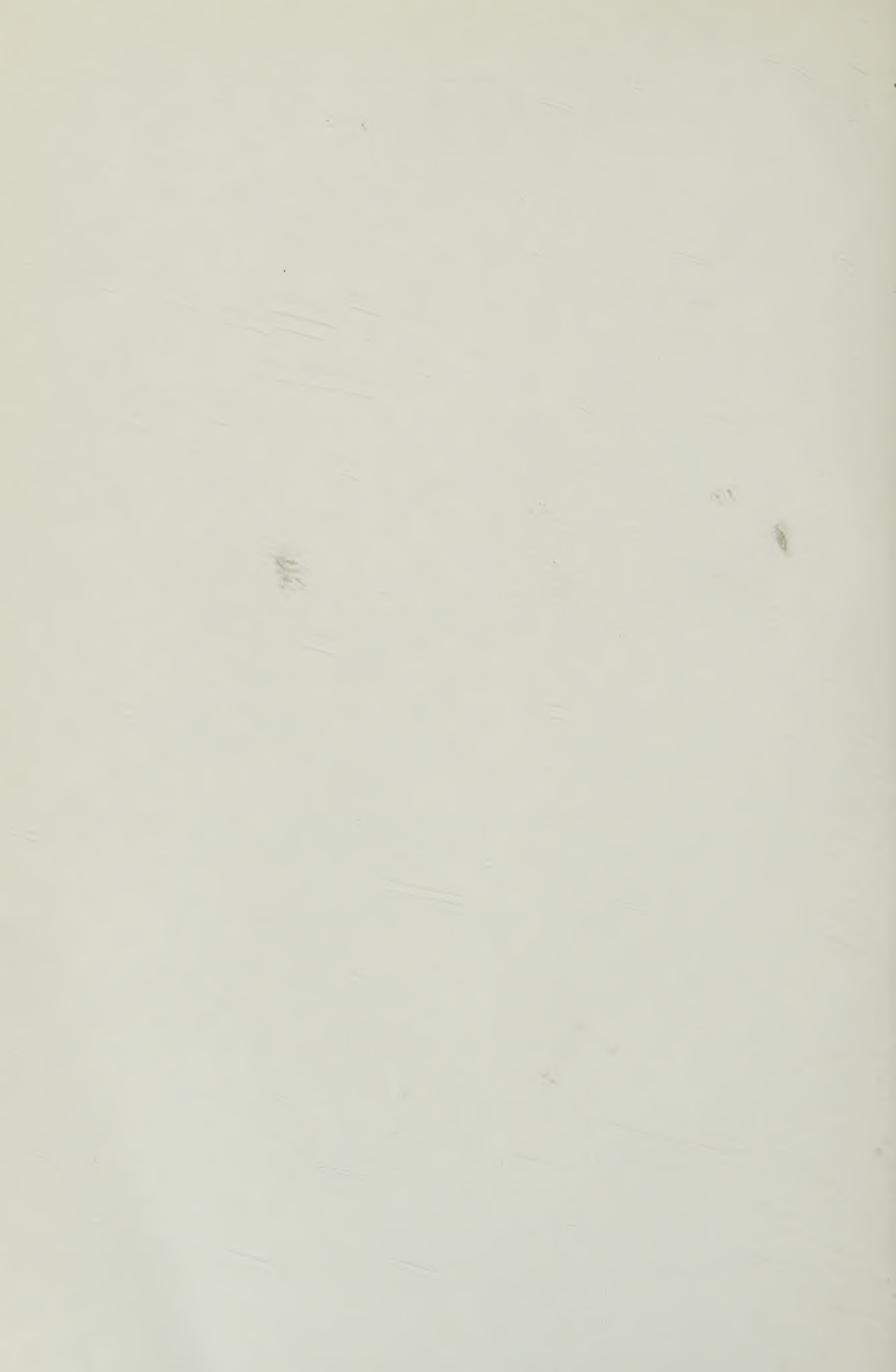
LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ÜBERSICHT ÜBER
BEHANDLUNGSVERSUCHE BEI DER
MULTIPLEN SKLEROSE

Nicholas J. Borden



Digitized by the Internet Archive
in 2026



ÜBERSICHT ÜBER
BEHANDLUNGSVERSUCHE BEI DER
MULTIPLEN SKLEROSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nicholas J. Borden
aus Anna / Illinois

München 1965

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Referent:	Professor Dr. E. FRICK
Korreferent:	Professor Dr. K. KOLLE
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.1965

INHALT

	Seite
A.) Theorien und Hypothesen über die Ätiologie der multiplen Sklerose	5
B.) Überblick über die Behandlungsversuche mit Ausnahme des ACTH und der Kortikosteroide	8
C.) ACTH und Kortikosteroid-Therapie	15
D.) Erfahrungen mit Kortikosteroid-Behandlung der multiplen Sklerose an der Nervenlinik der Universität München	22
E.) Leistungsprognose und Verlauf der multiplen Sklerose	25
F.) Literaturverzeichnis	34
G.) Lebenslauf	43

A.) Theorien und Hypothesen über die Entstehung der Schizophrenie	2
B.) Theorien über die pathogenetischen Mechanismen der Schizophrenie	8
C.) ACTH und Cortisol bei Schizophrenie	16
D.) Endokrinologische Untersuchungen bei Schizophrenie	22
E.) Pathogenese und Verlauf der Schizophrenie	28
F.) Klassifizierung	34
G.) Behandlung	42

Die multiple Sklerose ist eine der häufigsten Erkrankungen des Zentralnervensystems, die etwa 1,27 o/oo der Bevölkerung befällt und deren Auftreten in der ganzen Welt bekannt ist. (Lena Abb, George Schaltenbrand) (1). In den letzten Jahrzehnten hat diese Krankheit sowohl prozentual wie auch in ihrer geographischen Verbreitung zugenommen. Da sie meist schwerwiegende Folgen für die Arbeitsfähigkeit des Erkrankten hat und ihn im Laufe der Zeit zum Invaliden machen kann, ist die Erforschung und die erfolgreiche Behandlung dieser Krankheit von größter Bedeutung.

Um eine Krankheit erfolgreich zu behandeln, müßte man sich über die Ätiologie und Pathogenese klar sein. In der ersten Periode nach der Entdeckung der multiplen Sklerose beschränkte man sich darauf, klinisch und anatomisch die Störungen und die Veränderungen zu beschreiben. Aber schon sehr bald teilten sich die Meinungen über die Ursache der Krankheit. Wir finden von der Mitte des vorigen Jahrhunderts bis heute Autoren, die die Auffassung vertreten, die multiple Sklerose sei eine endogene Erkrankung, also wahrscheinlich nach den heutigen Vorstellungen ein Erbleiden. Dieser Meinung z.B. war Strümpel (75). H. Bammer, G. Schaltenbrand und H. Solcher (11) haben Zwillingsuntersuchungen bei multipler Sklerose durchgeführt. Für die Auswertung wurden auch Zwillingsreihen von Thums, von Mackay und Myrianthopoulos herangezogen. Sie konnten keinen Hinweis dafür finden, daß multiple Sklerose eine Erbkrankheit ist. Sie glaubten, daß ein Vorliegen einer genetischen Komponente zwar angenommen werden muß, doch sei diese nur von untergeordneter Bedeutung. Douglas McAlpine (52) glaubt, daß für das Auftreten einer multiplen Sklerose ein genetischer Faktor erforderlich ist, daß dieser aber in Anbetracht des geringen familiären Auftretens (2,4 - 11 %) so schwach ist, daß man nicht von einer Erbkrankheit im eigentlichen Sinne reden kann. Viele Autoren haben die geographische Verbreitung der multiplen Sklerose studiert und die Ansicht geäußert, daß diese von der geographischen Breite, dem Klima und der Temperatur abhängt. M. Saginario und Serigio (73) behaupten, die Verbreitung der multiplen Sklerose stehe in direkter Abhängigkeit von der geographischen Breite: je nördlicher ein Land liege, desto größere Morbidität zeige es. Klima und die Temperatur müßten als weitere wichtige Faktoren betrachtet werden.

An Hand ihrer Untersuchungen über die Häufigkeit der multiplen Sklerose in Israel unter Immigranten und eingeborener Bevölkerung unterstützen M. Alter, L. Halpern, L. T. Kurland, B. Bornstein, U. Leibowitz und J. Silberstein (7) die Hypothese, daß die Umgebung zusammen mit der geographischen Breite für die Verbreitung der multiplen Sklerose entscheidend ist.

Es wurde auch angenommen, daß toxische Faktoren, wie Bleivergiftung (A. M. G. Campbell und Mitarbeiter) (21) oder ein Trauma (R. Lemke) (52) die Ursache der multiplen Sklerose seien.

Seit 1931 hat T. Putnam (70) die Auffassung entwickelt, daß die Entmarkungs-herde bei der multiplen Sklerose durch Venenthrombosen entstehen. Hallervorden (39) hat die Putnam'sche Auffassung kritisiert: "Die Herde entsprechen nicht den Ernährungsgebieten einer Arterie oder den Abflußgebieten einer Vene". Schaltenbrand (75) hielt die Putnam'sche Auffassung für falsch, da sie nicht erklärte, warum in der Nachbarschaft der Herde mit haarscharfer Begrenzung plötzlich wieder ganz normale Zirkulationsverhältnisse herrschen sollen. Überdies reagiere die Ganglienzelle wesentlich empfindlicher auf Sauerstoffmangel als die Markscheide. Man sollte also bei Herden in erster Linie einen Schwund der Ganglienzellen erwarten, was aber keineswegs dem Befund entspricht.

Feldmann, Izak und Nelken (27) haben Studien über Blutgerinnung bei Multiple-Sklerose-Kranken durchgeführt. Bei 33 Patienten untersuchten sie Mämoglobinwert, Erythrocytenzahl, Hämatokritwert, Leukocytenzahl, Thrombocytenzahl, Blutungszeit, Gerinnungszeit, Reaktionszeit, Prothrombin, Fibrinogen, Acceleratoglobulin, Kapillarfragilität und osmotische Resistenz der Thrombocyten. Das Serum von allen 33 Patienten und der Liquor von 8 dieser Kranken wurde auf Thrombocyten-Agglutinine und -Lysine geprüft und auf den Serotoningehalt untersucht. Die bei Multiple-Sklerose-Kranken gefundenen Werte wichen nicht von normalen Werten ab. Die Autoren folgern, daß die von Putnam beschriebene und für die Pathogenese der multiplen Sklerose als wesentlich erachtete Thrombenbildung nicht auf eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes zurückzuführen ist.

Die Marburg'sche Theorie besagt, daß die multiple Sklerose auf der Diffusion eines myelitischen Toxins beruhe. Dieser Auffassung waren auch Brickner (1930) und Weil (1931) (99). Weil berichtete 1932, daß er im Blut bei 70 % seiner Multiple-Sklerose-Kranken eine olivenöl-spaltende Lipase nachweisen konnte, die auch bei 80 % aller Leberkranken vorkomme, während sie nur bei 7,6 % der Patienten mit anderen Krankheiten auftrete.

Seuberlings Untersuchungen haben weder das Vorkommen abnormer spaltender Fermente noch das Auftreten abnormer Spaltprodukte der Markscheiden bei der multiplen Sklerose bestätigen können. Die Nachprüfung der Weil'schen Versuche durch andere Autoren (Altmann, Goldhammer und Süßner) verlief negativ (75).

Die bakterielle Infektionstheorie wurde in Deutschland nie recht ernst genommen. Manche Autoren glaubten, daß bei der Entstehung der multiplen Sklerose die Tuberkulose von Bedeutung wäre. So hat z. B. Ahringsmann den Begriff der Metatuberkulose für die multiple Sklerose angewandt, analog dem Begriff der Metalues für die Tabes (75). Er sieht die multiple Sklerose als eine Sonderform der Tuberkulose an und schlägt eine Behandlung nach den Prinzipien der anti-phlogistischen Diät in Heilstätten vor. H. Bauer, K. Bönitz und U. A. Salchow (13)

untersuchten die Liquores bakterioskopisch auf säurefeste Erreger und führten Kultur- und Tierversuche durch. In keinem Fall war es ihnen gelungen, die Mykobakterien nachzuweisen. B. Fust, M. Gay, F. Stricker und M. Klinger (33) haben den Liquor von 74 Patienten im Blindversuch auf Mykobakterien untersucht. In Liquorproben wurden bei 13 mikroskopisch und kulturell Tuberkelbazillen des Typus humanus festgestellt. Die positiven Liquores stammten zu 19,4 % von Patienten mit multipler Sklerose und zu 24 % von Patienten mit anderen Krankheiten. Die Behandlung von 25 Multiple-Sklerose-Kranken mit Isoniazid erbrachte unbefriedigende Resultate. H. Bauer berichtet, daß man die Feststellung von Tschabitscher und seiner Mitarbeiter, die in mehr als 50 % ihrer Multiple-Sklerose-Kranken Mykobakterien im Liquor fanden, nachgeprüft habe. Die Liquor von 28 Fällen wurde auf Mykobakterien untersucht, und nur in einem Fall ein isoliertes säurefestes Stäbchen gefunden. Kultur- und Tierversuch dieses Falles waren jedoch negativ. (13). Maratschek, Schaltenbrand und Seibert (55) berichten 1954 an Hand ihrer statistischen Untersuchungen, daß Tuberkulose bei Multiple-Sklerose-Kranken genau so häufig auftritt wie bei der Durchschnittsbevölkerung, und daß sie kein ätiologischer Faktor der multiplen Sklerose ist.

Kyger und Haden (49) fanden einen Zusammenhang zwischen Brucellose und multipler Sklerose. Andere Autoren, wie W. Eisle, N.B. McCullough, G.A. Beel (1950) (25), Charles Spicknall und L. T. Kurland (82) haben eine Beziehung zwischen multipler Sklerose und Brucellose abgelehnt.

Paul LeGac, Paul Giraud und Nicole Dumas (51) fanden Parallelen zwischen multipler Sklerose und Rickettsien- bzw. Neorickettsien-Erkrankungen. Histopathologisch zeigten ihre Multiple-Sklerose-Fälle Gefäßveränderungen wie bei Rickettsien und Neorickettsien-Erkrankungen. Sie fanden die Rickettsienagglutinationen, mit Ausnahme von 4 negativen, bei allen Multiple-Sklerose-Fällen positiv. Die Verfasser behandelten die multiple Sklerose mit Breitspektrum-Antibiotika. In einer anderen Veröffentlichung berichtet LeGac, daß er von 52 Multiple-Sklerose-Fällen 38 positiv und 14 negativ für Rickettsien gefunden habe. LeGac sieht Rickettsien als Ursache der multiplen Sklerose an (51).

Gabriel Steiner (84) ist der Ansicht, daß eine Spirochäte, die er Spirochäta myelophthora nennt, der Erreger der multiplen Sklerose sei. Er behauptet, daß er das Vorkommen von Spirochäten im Liquor von Multiple-Sklerose-Kranken nachweisen konnte. Dieser Nachweis wäre auch verschiedenen Autoren in jüngster Zeit gelungen, nämlich Ichelson 1957 und 1958; Meyerson und Mitarbeiter (1958); Newman und Mitarbeiter (1958). Ahrens und Muschner (1958) und Simons (1958) glaubten, sie könnten im Liquor und Gehirn bei Multiple-Sklerose-Kranken Spirochäten nachweisen.

Andere Untersucher wiederum konnten niemals Spirochäten im Gehirn und Liquor bei Multiple-Sklerose-Kranken finden, z.B. Luthy (54).

Viele Autoren haben eine Virus-Infektion als Ätiologie der multiplen Sklerose betrachtet. Der Virus-Theorie wird auch heute noch große Bedeutung ge-

schenkt. Sie wurde in Schriften Von Alajouanine, Krobbe, Schaltenbrand, Stransky, Margulis und Soview und Shubladze diskutiert.

Man geht dabei von der Annahme aus, daß die multiple Sklerose durch ein ultravisibles Virus hervorgerufen wird, wobei jedoch der größte Teil der Menschheit infolge einer angeborenen Immunität oder auf Grund einer stillen Feiung verschont bleibt. Schaltenbrand behauptete, daß die Virus-Theorie die größte Wahrscheinlichkeit von allen Infektionstheorien für sich hat. Er hat Untersuchungen bei Affen durchgeführt, die er mit Multiple-Sklerose-Liquor intracysternal geimpft und damit eine Demyelinisation und Gliawucherung im Groß- und Kleinhirn erzeugt hat (75). 1957 äußerte sich Schaltenbrand im "Nervenarzt", daß die multiple Sklerose eindeutig zu den vorwiegend exogenen Erkrankungen gehört und wahrscheinlich eine chronische Infektionskrankheit ist (76). Die Annahme, daß ein filtrierbares Virus der Erreger der multiplen Sklerose sei, wurden von A. Gorynya (1960) (37), S.N. Savenko 1964 (74) und anderen russischen Autoren vertreten. So berichten Kaplan und Mitarbeiter (47), daß es ihnen gelungen sei, ein Virus "von der Gruppe der Viren des menschlichen akuten Encephalomyelitis" aus dem spinalen Liquor einer an multipler Sklerose verstorbenen Patienten zu isolieren. Die Autoren glauben, daß damit die identische Ätiologie der multiplen Sklerose und der akuten disseminierten Encephalitis bewiesen sei. D.T. Kuimow und O.M. Zaleskaya (48) sind der Ansicht, daß ein Virus, das die rheumatische Infektion hervorrufe, auch ein ätiologischer Faktor der multiplen Sklerose sei. K. Shapira und Mitarbeiter 1963 (79) unterstützen die Hypothese, daß multiple Sklerose durch eine Infektion mit einem Virus von einer verlängerten Inkubationszeit oder einer latenten Periode hervorgerufen wird.

Roy L. Swank kommt zu der Überzeugung, daß ein Zusammenhang zwischen Fettverbrauch und dem Auftreten der multiplen Sklerose bestehen muß (90). In Ländern mit niedrigem Fettgehalt in der Nahrung wird erfahrungsgemäß multiple Sklerose selten beobachtet. Der Verfasser meint, daß die fettreiche Diät eine verstärkte Zusammenklumpung der Erythrocyten zur Folge hat, die dann hypooxydotische Störungen in einzelnen Hirnregionen bedingt. Infolge der Hypooxydase gehe in diesen Bereichen die Blut-Hirnschranke auf und lasse nunmehr im Blut vorhandene toxische Substanzen ins Gehirn eintreten. Diese sollen dann mit Myelin reagieren und dieses auflösen. Auf Grund dieser theoretischen Vorstellungen behandelte der Verfasser Multiple-Sklerose-Patienten mit einer fettarmen Diät (88, 89).

Viggo Holm ist der Auffassung, daß ein periodischer Mangel an Magnesium und die daraus resultierende Stoffwechselstörung eine Erklärung für alle biochemischen Veränderungen und die Demyelinisation der multiplen Sklerose gäben (43).

Die neueste Auffassung über die Ätiologie der multiplen Sklerose versucht, diese Krankheit als ein allergisches Geschehen im Körper zu erklären. 1932 hat L.v. Bogaert die Entstehung der Entmarkungsherde bei der multiplen Sklerose mit der Reaktionsweise allergischer Prozesse verglichen. 1941 hat Pette die Pathogenese der multiplen Sklerose im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion, nämlich

als ein neuro-allergisches Geschehen gedeutet. Dieser Auffassung haben sich Döring (23), Ferraro (28) und Jonez (45) angeschlossen. Voraussetzung für das Zustandekommen der multiplen Sklerose ist demnach, daß ein Organismus, der zu allergischer Diathese disponiert ist, durch irgendein Antigen sensibilisiert wird. F. Georgi erörtert die Auffassung einer neuro-allergischen Entstehungsweise und auch die Möglichkeit einer basalen, noch unbekannten Stoffwechselstörung bei der multiplen Sklerose (34). Imre Bottyán geht bei seinen Ausführungen von der Bedeutung des Herdgeschehens im Rahmen des allergischen Mechanismus aus. Er meint, daß unter Einwirkung von Herdantigenen nach einer gewissen Latenzzeit herdspezifische Antikörper gebildet werden, woraufhin durch Zusammentreffen von Antigen und Antikörpern "H-Stoffe" entstehen, welche zu klinischen Manifestationen von Antigen-Antikörperreaktionen führen. Die Erkenntnis, daß der multiplen Sklerose ein fokal-allergischer Mechanismus zu Grunde liegt, zwingt zu weitgehenden Prophylaxen im Sinne einer rechtzeitigen Herdsanierung (19).

E. Szirma glaubt, daß bei verschiedenen Multiple-Sklerose-Kranken verschiedene Erreger das Leiden verursachen. Alle diese Erreger würden aber später zur gleichen pathologischen Veränderung führen, sowie zum gleichen klinischen Bild (91).

Die Behandlung der multiplen Sklerose hat sich weitgehend nach den jeweiligen herrschenden Theorien über die Ursache des Leidens gerichtet. So entspricht der Divergenz der ätiologischen Hypothesen und Theorien die Divergenz der vorwiegend scheinbar erfolgreichen Behandlungsmethoden. Nicht selten findet man in der Literatur eine Verwechslung der Fluktuation der Einzelsymptome mit dem Begriff der Remission. Manche Erfolge waren wahrscheinlich nur ein Zufall oder eine Behandlung hat gerade in der Zeit der spontanen periodischen Besserung angefangen. Schaltenbrand hat einmal gemeint, daß jede Therapie, welche geringere Remissionshäufigkeit als 50 % zur Folge habe, eher von Schaden als von Nutzen sei. Die Häufigkeit von Spontanremissionen bei der multiplen Sklerose beträgt nach Brickner 47 %, nach Welte 40 - 45 %, nach Putnam 65 %, nach Schaltenbrand bis 50 %, nach Kettelaer - für Augen und andere Hirnnervensymptome - 80 %, für motorische Ausfälle und Sphinkterstörungen 25 - 40 %. Bei der Bewertung der Therapie müßte man von der Häufigkeit der spontanen Remission ausgehen. Diese Forderung wurde von Putnam, Schaltenbrand (1943), Brickner (1936) und anderen Autoren erhoben.

Die älteste Behandlungsmethode, die in der Literatur erwähnt wird, sind Quecksilbereinreibungen, die Mühsam (1897) empfohlen hat. Es gibt über die Ergebnisse dieser Behandlung verhältnismäßig wenig Literatur, obwohl sie auch heute in zahlreichen Kliniken angewendet wird. Schaltenbrand glaubte, daß Quecksilber eine antiphlogistische und oligodynamische Wirkung hat und anscheinend ein gutes Mittel zur Bekämpfung entzündlicher Ödeme sei. Er betrachtete es als besonders geeignet zur Behandlung der akuten retrobulbären Neuritis und auch anderer frischer polysklerotischer Herde (66).

L. Abb und Georg Schaltenbrand (1) haben therapeutische Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden statistisch untersucht und sind zu dem Schluß gekommen, daß von verschiedenen Behandlungsarten die besten Erfolge in Bezug auf Krankheitsverlauf während der klinischen Behandlung mit Quecksilberschmierkur, Bluttransfusion, Röntgenbestrahlung, Rohkost, Arsen und medico-mechanischer Behandlung erzielt wurden. Die Kombinationstherapien wurden von den Verfassern in verschiedene Gruppen eingeteilt und führend war diejenige, welche in Quecksilberschmierkur, Liegekur, Vitaminen, Bluttransfusionen, Röntgenbestrahlung und Rohkost bestand. In dieser Gruppe wurden 34 Patienten behandelt, von denen 14 (41,2 %) klinische Besserung und 20 (58,8 %) subjektive Besserung aufwiesen. Die Verfasser sind der Ansicht, daß eine katamnestiche Untersuchung und Beurteilung der einzelnen Behandlungen und Behandlungskombinationen nicht möglich sei, weil am Ende einer mehrjährigen Krankheitsperiode fast jeder Patient alle Behandlungsverfahren hinter sich hätte.

Dieter Soyka (1961) berichtet über die Anwendung verschiedener Therapien bei 301 stationär behandelten Multiple-Sklerose-Kranken und kam zum Schluß, daß vom 2. Schub an und den darauf folgenden die Kombinationstherapie von Hg-Schmierkuren, Homoseran und Bluttransfusionen die günstigsten Chancen bieten würden (81).

Laubenthal (20) sagt über die Quecksilberschmierkur: "Wir führen sie in bestimmten Fällen von akutem Krankheitsverlauf immer noch durch, wie auch Schaltenbrand sie in seiner Kombinationstherapie durchführt". Diese Kur dauert 3 - 4 Wochen und wird nicht mit hohen Dosierungen, wie es in der Luestherapie üblich war, sondern mit Dosierungen von 1 - 1,5 gm grauer Salbe durchgeführt. Der Verfasser meint, daß diese Therapie in ausgewählten Fällen immer noch zu empfehlen ist.

Die Silberbehandlung, teils in Form von Silbernitrat, teils nach Collargol in Form von Einspritzungen oder Einreibungen von Collargol-Salben, wurde von verschiedenen Autoren versucht.

Schaltenbrand behauptete 1943, er habe selbst öfters Remissionen nach einer Schmierkur gesehen (75).

Zu den anderen Schwermetallen, die man zur Behandlung der multiplen Sklerose wegen der sogenannten oligodynamischen Wirkung verwendete, gehört auch das Gold.

Die verschiedenen Arsen-Präparate wurden sehr früh in der Behandlung der multiplen Sklerose eingeführt (Willige 1910). Unter dem Einfluß der Spirochäten-theorie haben viele Autoren Behandlungsversuche mit Salvarsan durchgeführt. Schaltenbrand berichtete 1943, daß er die Salvarsan-Behandlung völlig aufgegeben habe, weil er manchmal Verschlechterungen im Anschluß an eine Salvarsan-Injektion beobachtet habe und überdies die Behandlung nicht rationell begründen konnte, da er nicht an die Spirochäten-Theorie der multiplen Sklerose glaubt.

L. Abb und G. Schaltenbrand berichteten 1956 in ihren katamnestiche

Untersuchungen, daß von 158 mit Arsen behandelten Multiple-Sklerose-Patienten 58 (36,7 %) eine klinische Besserung und 66 (41,8 %) eine subjektive Besserung aufwiesen. Bei der Abschätzung der Behandlungserfolge nach Liquorbefunden von 488 mit Arsen behandelten Multiple-Sklerose-Patienten zeigte sich bei 277 (56,7%) eine Besserung der Liquorbefunde (1).

F. Laubenthal hat die Salvarsan-Therapie in der Gruppe der Medikamente aufgeführt, die keine signifikante Wirkung auf den Verlauf der multiplen Sklerose haben.

Die Diät hat eine große Rolle in der Behandlung der multiplen Sklerose gespielt.

Evers nimmt an, daß die multiple Sklerose eine "Zivilisationskrankheit" sei. Seine Diät vermeidet Nahrungsmittel, die über 37° erhitzt worden sind, man nennt sie deshalb Rohkost. Sie besteht aus gekeimten Getreidekörnern, rohen Früchten, bestimmten Gemüsearten, rohen Eiern, Bauernbutter und ungekochter Milch. Die Voraussetzung der Erkrankung seien nach Evers und auch nach Schuppien die denaturierten Stoffe, die auf einen locus minoris resistentiae im ZNS einwirken sollen (66). Schuppien behauptet, daß eine nachweisbare Besserung, sogar Heilung, durch eine diätische Behandlungsweise nach Evers möglich sei (69). L. Abb und G. Schaltenbrand haben eine Rohkostdiät bei 525 Patienten durchgeführt; von diesen hatten 193 strengere oder mildere Formen der Rohkostdiät in der Zeit von 1/4 - 2 Jahren eingehalten. Die Ergebnisse, welche die Untersucher erhielten, sprachen nicht für einen überwältigenden Erfolg der Rohkostbehandlung (1).

H. Reisner (1957) und H.J. Uhlmann verneinen jegliche Beeinflußbarkeit der multiplen Sklerose durch Evers-Diät (64, 84).

Roy L. Swank berichtete über die Behandlung von 153 Multiple-Sklerose-Patienten, die er bis zu 7 1/2 Jahren mit einer fettarmen Diät behandelt hat. Er war der Auffassung, daß die Diät offenbar die Häufigkeit und Schwere der einzelnen Krankheitsschübe verringert. Bei 64 % seiner Patienten soll nach 4 Jahren keine Verschlimmerung, sondern sogar eine Besserung eingetreten sein. Bei Frühfällen soll die Beeinflussung durch fettarme Diät am günstigsten sein (88).

In einem anderen Bericht vom Jahre 1960 behaupten Swank und Bourdilon, daß unter fettarmer Diät eine Besserung der neurologischen Befunde eintritt und die Rückfälle seltener werden. Sie betrachten die Diät als Vervollständigung der üblichen Behandlungsmethoden (79). R.L. Noble, K.K. Carell und A.S. Douglas behandelten 6 Patienten mit Multiple-Sklerose-Erkrankung mit einer Fettsäurefraktion aus Rinderrückenmarkscerebrosiden über durchschnittlich 12 1/2 Monate. Unter dieser Behandlung zeigte keiner der Patienten eine größere Exacerbation seines Prozesses oder eine Entwicklung neuer Störungen. Die Verfasser nahmen an, daß C₂₄ oder C₂₆ einfach ungesättigte Fettsäuren, die in Cerebrosiden der Nervensubstanz in größeren Mengen enthalten sind, möglicherweise eine spezifische Stoffwechselfunktion im ZNS ausüben (64).

K. Eckel und W. Lutz (24) berichteten von 39 Multiple-Sklerose-Kranken

mit kohlehydratarmer Diät. Die Krankheitsdauer betrug wenige Monate bis zu 5 Jahren. Bei Patienten mit schubförmigem Verlauf konnte unter dieser Diät eine fast völlige Remission erzielt werden; bei Fällen mit progredientem Verlauf konnten keine Erfolge festgestellt werden. Die Verfasser meinen, daß die Erfolge mit Vorbehalt aufgenommen werden sollen, da die Tendenz zu Spontanremissionen bekannt und ihre Statistik klein ist.

Es wurde in vielen Arbeiten darauf hingewiesen, daß bei der multiplen Sklerose vasale Störungen, insbesondere Vasospasmen, eine Rolle spielen.

So berichtete R. Brückner 1952 über den günstigen Einfluß der gefäßerweiternden Medikamente (Amylnitrit, Papaverin, Nikotinsäure, Benzazolin, Tetraäthylammoniumchlorid, Histaminphosphat) auf die frischen neurologischen Symptome und daß gute therapeutische Erfolge mit diesen Medikamenten und gerinnungshemmenden Stoffen erzielt wurden (16). 1953 berichtet der Verfasser, daß es bei Einatmung von Amylnitrit zu einem Verschwinden von Symptomen mit mehrstündiger Besserung komme. Alte Ausfallserscheinungen wurden nicht beeinflusst. Er zieht dieses Medikament Nikotinsäure-Präparaten vor, deren Wirkung er als unzuverlässig bezeichnet. Guy Williams, Jr., L.-J. Kamosh, Howard Trucker (1952) berichteten über die Behandlung von 222 Multiple-Sklerose-Patienten mit Tetraäthylammoniumchlorid. Es wurden tiefe intramuskuläre Injektionen 6 mal wöchentlich in einer Menge von 350 - 1800 mg gegeben. Der sofortige Effekt waren Hypotonie und Verlust der Akkomodation. 18 Patienten zeigten gute subjektive und etwas objektive Besserung; 63 keine objektiven, aber leichte subjektive Besserung; 70 Patienten keine Besserung, davon 21 eine Verschlechterung. Die Autoren betrachteten das Medikament nicht zu optimistisch und als nur verwertbar bei bestimmten, ausgewählten Patienten (102).

Harry Arkin, Irving Sherman und Sylvan Weinberg haben 42 Multiple-Sklerose-Kranke mit Tetraäthylammoniumchlorid für die Dauer von 3 Wochen behandelt. 23 Patienten haben subjektive Besserung angegeben, 1 fühlte sich schlechter, die übrigen blieben unverändert. Bei einer Untersuchung nach Monaten waren die Ergebnisse noch schlechter. Die Verfasser kamen zu dem Schluß, daß Tetraäthylammoniumchlorid keinen Einfluß auf multiple Sklerose hat (10). H. Hoff und H. Tschabitscher (1953) behaupteten, sie könnten in 66 % der Fälle eine Besserung mit Tetraäthylammoniumchlorid erzielen (42). J. Hirschmann, D. Beute und E. Schmid haben Versuche bei 4 chronisch-progredienten und 2 subchronisch verlaufenden Multiple-Sklerose-Formen mit Eupaverin-Injektionen gemacht und dabei eine günstige, aber flüchtige Wirkung beobachtet (41). Um eine länger dauernde Wirkung zu erzielen, haben die Verfasser Hydergin angewendet und 25 Patienten damit behandelt. Es wurde eine "gute Wirkung" erzielt. Ausgehend von der Annahme, daß Succinate (Bernsteinsäure) eine reichliche Durchblutung des Rückenmarksgewebes bewirken würden, injizierte Robert B. Aird 10 Patienten sehr langsam i. v. 20 cm³ einer 3 %-igen Lösung des Natriumsalzes und stellte 5 - 15 - 30 Minuten danach bei einigen Patienten eine Besserung von Koordination, Ataxie, Dysmetrie,

Gleichgewicht und Gang, Fluchtreflexen, Klonus und subjektive Besserung des Vibrationsempfindungsvermögens und objektive Besserung von Lageerkennung und Raumsinn fest. Wenige Tage darauf boten wieder 18 Patienten von 22 eine 80 %-ige "Besserung" (3).

Henry Peters und Hans Reese (67) dagegen haben ganz andere Ergebnisse erhalten. Sie haben 15 Patienten Natriumsalz der Bernsteinsäure, 10 g 3 mal täglich über lange Zeit verabfolgt. Nach 1 1/2 Jahren zeigten 4 Patienten eine leichte, 4 eine mäßige und 1 eine fühlbare Besserung. Die Spasmen ließen sich nicht beeinflussen und kombinierte Behandlung mit Histamin zeigte kein besseres Ergebnis. Die Verfasser warnten, zuviel von diesem Medikament zu erwarten.

Auf die Annahme einer Störung eines Kohlenhydratstoffwechsels stützt sich die Therapie mit Cocarboxylase, dem phosphorylierten Aneurin. Man glaubte, daß der Brenztraubensäurespiegel mit Multiple-Sklerose-Kranken erhöht sei und daß die Cocarboxylase den Abbau von Brenztraubensäure katalysiere. Paul Ervenich behandelte 67 Patienten mit Cocarboxylase, meist chronische und schwere Fälle, die schon mit verschiedenen Methoden behandelt worden waren. Er berichtete, daß von 67 Patienten sich 50 besserten und daß die ersten Besserungszeichen 6 - 8 Tage nach der Behandlung auftraten. Bei zahlreichen Patienten kam es zu allgemeiner Adynamie mit Ermüdbarkeit und Leistungsschwäche. Der Verfasser erklärte diese Symptome durch den chronischen hypoglykämischen Zustand (26).

H. Gross, E.J. Kimberger und K.H. Schuffer (34) konnten weder die Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels noch irgendeinen signifikanten Einfluß der Cocarboxylasebehandlung auf den Verlauf der multiplen Sklerose feststellen.

S.F. Laubenthal berichtet, daß er während einer Reihe von Jahren Versuche bei mehreren Fällen von multipler Sklerose mit Cocarboxylase ohne bedeutsamen Erfolg gemacht hat (20).

Die Fieber-Therapie, die zur Behandlung von Neurolues und anderen entzündlichen Erkrankungen angewandt wurde, ist von vielen Autoren auch bei der multiplen Sklerose versucht worden.

H. Hoff und H. Tschabitscher haben eine Fieber-Therapie bei der multiplen Sklerose als zu gefährlich abgelehnt (42). L. Abb und G. Schaltenbrand haben bei einer Anzahl von Patienten mit anergischem Liquor versuchsweise Pyripherkuren durchgeführt, um zu sehen, ob diese nicht zur Umstimmung des Organismus führen könnten. Die Ergebnisse dieser Fieberbehandlung waren nicht ermutigend, da sie vielfach zu einer Verschlechterung des Leidens führten (1).

F. Laubenthal glaubt, daß künstliches Fieber, Hyperthermie und Infrarot-Strahlung dem allgemeinen Prinzip möglicher Ruhigstellung zuwiderlaufen und daß sie keine nützliche Wirkung, aber wesentliche Gefährdungsmöglichkeiten haben (20).

Lavastine und Korressios behandelten die Multiple-Sklerose-Kranken mit einem hämolytischen Serum, das von Kaninchen gewonnen wurde. Das Serum hatte starke hämolytische Eigenschaften gegen Menschenblut. Nach der Injektion sollte es zu einer akuten Verschlechterung kommen, aber bei häufigerer Injektion

in kleineren Dosen sollte sich der Krankheitszustand bessern. Schaltenbrand berichtete 1943, daß Beck und Martini diese Serumtherapie in großen Versuchsserien nachgeprüft hätten, aber keine über die übliche Remission hinausgehende Heilwirkung erzielen konnten.

Der russische Physiologe Bogomoletz hat ein Serum entwickelt, das von zahlreichen Autoren bei der multiplen Sklerose angewendet wurde. Das Serum wurde nach Immunisierung mit Gewebsextrakten aus Rückenmark gewonnen und sollte Antikörper enthalten, welche das Bindegewebe aktivieren sollen und eine besondere Wirkung auf das RES haben.

H. Hoff und H. Tschabitscher berichten, daß sie keine überzeugenden Erfolge mit dem Bogomoletz-Serum erzielen konnten (38).

Margulies-Shubladze (56) haben ein Serum entwickelt, von der Beobachtung ausgehend, daß eine bestimmte Virusart durch das Blutserum von Multiple-Sklerose-Kranken neutralisiert wird.

I. I. Blazko und S. N. Grigeras (1954) berichteten über die Behandlungserfolge bei 54 Multiple-Sklerose-Patienten mit "Vaccine" von Margulies-Shubladze. Sie sollen gute Erfolge im Anfangsstadium der Erkrankung erzielt haben. Es ergab sich aber, daß die "Vaccine" keine ausgesprochene Heilung bewirkte. L. Abb und G. Schaltenbrand berichteten, daß bei 11 Nachuntersuchungs-Patienten Bogomoletz-Serum-Kuren durchgeführt wurden. Bei 6 Patienten wurde keinerlei Erfolg festgestellt, bei 1 ein vorübergehender Erfolg, bei 2 keine erhebliche Besserung, bei 2 Patienten eine Verschlechterung (1). F. Laubenthal schreibt, daß die Beobachtungen bei allen Serum-Behandlungen keine signifikanten Effekte, aber erhebliche Schädigungsmöglichkeiten zeigen (20). Stransky empfahl 1937, von der Virus-Theorie ausgehend, die Behandlung der multiplen Sklerose mit menschlichem Normalserum. Er ging von der Hypothese aus, daß im Blut gesunder Personen Schutzstoffe gegen das angenommene Virus der multiplen Sklerose enthalten sein könnten. 1947 berichtete er über seine Erfahrungen mit der von ihm inaugurierten artgleichen Fremdblutbehandlung bei der multiplen Sklerose. Es wurden intragluteale Blutinjektionen gegeben, kombiniert mit Pyripher-Injektionen und Neosalvarsan. Bei 114 Fällen sollen 70 deutliche objektive Besserung gezeigt haben (85). 1951 berichtete der Verfasser, daß von 100 Frühfällen, die mit Fremdblutübertragung behandelt wurden, 74 % eine deutliche Besserung, 27 % keine Besserung und 4 % eine Verschlechterung gezeigt haben (86).

H. Tschabitscher und J. Waldschütz (93) berichteten 1949 über 350 Multiple-Sklerose-Kranke, die mit Fremdblut behandelt wurden. Es wurden Dosen von 10 cm^3 i. m. zweimal wöchentlich (10 - 30 Applikationen pro Fall) gegeben. Die Patienten wurden 6 Monate bis 3 Jahre hindurch beobachtet. In etwa der Hälfte der Fälle trat während der Behandlung eine Besserung ein, bei einem Viertel im Anschluß daran und der Rest blieb unbeeinflussbar.

Schaltenbrand behandelte Multiple-Sklerose-Patienten mit Bluttransfusionen seit 1937. Er beobachtete, daß einzelne Symptome wie Kopfschmerzen, Parästhesien, die den Kranken schon seit längerer Zeit geplagt hatten, etwa 24 Stunden nach der

Transfusion verschwanden. In einzelnen Fällen kam es nach der Transfusion zu vorübergehender Verschlechterung (75). L. Abb und G. Schaltenbrand führten in der Gruppe der erfolgreichen Multiple-Sklerose-Therapie auch die Bluttransfusionen auf (1).

Leo Alexander und A. Berkley behandelten ihre Patienten mit wiederholten Bluttransfusionen (6).

G. Schaltenbrand versuchte auch aus Mangel an Blutspendern Homoseran-Injektionen zu verwenden. Er stellte fest, daß Dosen von mehr als 10 cm³ Serum von vielen Patienten schlecht vertragen wurden und daß sie schmerzhaft lokale und unangenehme allgemeine Reaktionen erzeugen (75).

A. Werner dagegen glaubte, schnelle Remissionen durch große Homoseran-Dosen bei den Pleocytosen des Liquors zu beobachten. Er empfahl die Homoseran-Kur, da sie bei fast allen ihm bekannten Fällen imstande sei, Erfolge zu zeigen (100). F. Laubenthal glaubt, daß Homoseran keine nützliche Wirkung auf den Verlauf der multiplen Sklerose hat (20).

Ausgehend von der Annahme, daß Histamin eine durchblutungsfördernde Wirkung auf die Hirnkapillaren haben könne, haben manche Autoren, darunter D. Jones und G. Steiner, Histamin-Präparate bei multipler Sklerose verwendet. D. Jones berichtete 1950 über die Behandlung von 152 Patienten mit Histamindiphosphat, 19 davon hatten akute und 133 Patienten chronische Verlaufsform. Der Autor kam zu dem Schluß, daß die Behandlung umso erfolgreicher war, je früher sie begonnen wurde. Bei akuten Fällen wurden schnelle und lang anhaltende Remissionen erreicht. Bei chronischen Fällen wurde nur eine Besserung festgestellt. Die Behandlung hätte nach Ansicht des Verfassers keine Heilung, sondern nur eine Besserung der Symptome hervorgerufen (45).

G. Steiner (84), der eine Spirochäten-Theorie vertritt, behandelt seine Patienten nach 3 Prinzipien: Das erste Prinzip ist das antiinfektiöse, es besteht in Verabfolgung von Mysteclin V (deutscher Name: Steclin PM). Das Medikament wird im Abstand von 6 Stunden gegeben, die ersten beiden Male je 2 Kapseln, dann nur 1 Kapsel, dies auf die Dauer von 16 - 24 Tagen, bis es zu einer Gesamtdosis von 66 - 98 Kapseln kommt. Das zweite Prinzip ist das durchblutungsfördernde, wozu Steiner Histamin verwendet. Er beginnt wenige Tage nach der antibiotischen Behandlung mit Histamin-Infusionen, die 30 - 60 Minuten dauern, diese werden täglich auf 4 - 6 Wochen gegeben. Als drittes Prinzip erfolgt im Anschluß an diese Infusionen aktive und passive Bewegungstherapie. Der Verfasser berichtet, daß er mit dieser Behandlung in etwa 70 % der Fälle objektiv beweisbare Dauerbesserungen gesehen habe. Laubenthal berichtet, daß man die Steiner'sche Therapie in einer Behandlungsserie an der Panse'schen Klinik in Düsseldorf durchgeführt hat und die an 20 Fällen beobachteten Besserungen innerhalb der gewöhnlichen Remissionsbreite lägen (20).

T.J. Putnam hat eine Antikoagulantientherapie der multiplen Sklerose inauguriert. 1947 berichten Verfasser und Mitarbeiter über die Ergebnisse dieser

Therapie. Bei 25 Multiple-Sklerose-Patienten mit einem schubweisen Verlauf der Krankheit wurde Dicoumarin angewendet; bei einer Beobachtungszeit von insgesamt 61 Jahren wurden keine neuen Schübe registriert. Bei 16 Patienten mit chronisch progredientem Verlauf konnte die Verabreichung von Dicoumarin die Entwicklung der Krankheit nicht beeinflussen (70).

W. Scholz berichtete über die Dicoumarin-Behandlung bei 25 Patienten mit einer Durchschnittsdauer von 2 Monaten. Es wurden remittierende Krankheitsabläufe ausgesucht, da nach Putnam stationäre oder progrediente Formen schlechte Behandlungsprognose bieten. Unter der Behandlung zeigten 22 Patienten keine Verschlechterung, bei 3 kam es zur Verschlechterung, davon bei 2 zu ausgesprochenen Schubausbrüchen (77).

Paul Thygesen hat die Putnam'sche Anticoagulationstherapie der multiplen Sklerose nachgeprüft. Es handelte sich um ein Krankengut von 60 Patienten, von denen 25 Patienten als unbehandelte Kontrolle dienten. Behandlungsdauer war durchschnittlich 10,9 Monate; während dieser Zeit traten 34 Schübe auf. Die gleichen Patienten zeigten während der nachfolgenden Beobachtungszeit von 10,6 Monaten 41 Schübe. Die unbehandelten Kontroll-Patienten entwickelten während 13,7 Monaten 30 Schübe. Der Verfasser kommt zu dem Schluß, daß die Dicoumarin-Behandlung ohne jeden Einfluß auf den Ablauf der multiplen Sklerose ist (92).

Verschiedene Autoren haben versucht, die multiple Sklerose mit Isoniazid (INH) zu behandeln. Die meisten aber haben keine signifikanten Erfolge erzielt. So berichten B. Ansell und Edwin Clarke (9), daß die Behandlung mit INH bei 9 von 11 chronischen Multiple-Sklerose-Patienten vollkommen erfolglos war.

E. Welte und J. Ross (100) haben 25 Patienten mit INH behandelt und sind zu dem Schluß gekommen, daß die Ergebnisse nicht über das Maß der Spontanremissionen hinausgehen.

Wilhelm Feuerlein konnte keine Überlegenheit der INH-Behandlung gegenüber anderen Behandlungsmethoden feststellen (29). (29) Bauer berichtet, daß von 80 Multiple-Sklerose-Patienten 57 für die Dauer von 4 - 16 Wochen mit INH (Rimifon), 23 mit Placebo behandelt wurden. Dabei besserten sich von den mit INH behandelten schubförmigen Erkrankungen 18 und von 26 chronisch-progredienten Fällen nur 2. Bei 55 Erkrankten wurde ein doppelter Blindversuch durchgeführt, wobei 32 INH und 23 Placebo erhielten. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied im Behandlungsergebnis der beiden Gruppen. Von 20 mit INH behandelten schubförmigen Fällen besserten sich 10, von 13 mit Placebo behandelten 9. Eine Besserung chronisch-progredienter Verlaufsformen wurde nach Rimifon einmal, nach Placebo zweimal gesehen (12). In einem Bericht einer gemeinsamen Forschergruppe (1957) der amerikanischen Veteranen-Krankenhäuser über die Behandlung der Multiple-Sklerose-Kranken mit Isoniazid konnte man keine therapeutische Wirkung dieses Präparates nachweisen. Bei 186 Patienten im Alter von 18 - 45 Jahren, die an multiple Sklerose litten, wurden vergleichende Untersuchungen zwischen Isoniazid und Placebo durchgeführt. Bei 86 Fällen wurde täglich 3 mal 100 mg INH gegeben, bei den übrigen Placebo verabreicht. Die Behandlung dauerte bei beiden Gruppen

9 Monate. Zum Schluß war kein der Placebo-Behandlung überlegener Effekt nachzuweisen (95). Bei 149 Patienten von dieser Gruppe wurde der klinische Verlauf der multiplen Sklerose für weitere fünf Jahre beobachtet. Es trat eine klinisch bedeutsame Verschlechterung in 44 % der Placebo-Gruppe und in 51 % der INH-Gruppe auf. Die mit INH Behandelten und die Kontroll-Gruppe zeigten keinen Unterschied in der Mortalität und dem Fortschritt der Krankheit während der Beobachtungsperiode (96). L.P. Hinterbuchner, M.G. Goldner, J.B. Rogoff und A.M. Rabbiner haben die Wirkung von INH bei 28 chronisch kranken Multiple-Sklerose-Patienten geprüft und sind zum Schluß gekommen, daß INH in keiner Weise die Entwicklung der Krankheit günstig beeinflußt (40).

F. Laubenthal hat in seiner Arbeit zur Therapie der multiplen Sklerose (1963) die INH-Behandlung in der Gruppe von Methoden und Medikamenten aufgeführt, die keine signifikante und nützliche Wirkung auf den Krankheitsprozeß der multiplen Sklerose haben (20).

In den letzten Jahren hat die Behandlung der multiplen Sklerose mit ACTH eine weite Verbreitung gefunden. So berichten G. Reis und Mitarbeiter (71) 1954 über die Behandlung von 51 Patienten (23 Männer, 28 Frauen) im Alter von 21 - 60 Jahren. Insgesamt wurden 69 Behandlungen durchgeführt. 56 mal wurde ACTH und 6 mal Cortison allein gegeben. Bei 7 Patienten wurden bei Medikamenten im Verlauf derselben Behandlung nacheinander verabfolgt. ACTH wurde in Dosen von 40 mg (1 mg = 1 E.) pro die, verteilt auf mehrere Injektionen i.m., gegeben. Die ersten beiden Tage wurden 60 mg gegeben. Die Behandlungsdauer erstreckte sich auf 5 - 46 Tage. Die Gesamtmenge von ACTH im Verlauf einer Kur betrug durchschnittlich 531 mg. (Von 140 - 1960 mg). Die besten Erfolge wurden bei Patienten unter 40 Jahren gesehen, deren Schübe erst kurze Zeit gedauert hatten. Bei längere Zeit bestehenden Symptomen (mehr als 1 - 2 Jahre) war die Wirkung gering. Bei Patienten, die keine Beeinflußbarkeit der Eosinophilen zeigten, wurde auch keine klinische Besserung beobachtet.

Torben Fog (30) berichtete über die Behandlung von 20 Patienten mit ACTH, die täglich 40 - 60 mg ACTH erhielten. Als Kriterium der ACTH-Wirksamkeit wurde bei 14 Patienten die Ausscheidung der 17-Ketosteroide kontrolliert. Eine deutliche Vermehrung der 17-Ketosteroide wurde zusammen mit einer Besserung des Befindens bei allen außer einem Patienten gefunden. Mit Absinken der 17-Ketosteroide kehrte der klinische Befund in den meisten Fällen zur Ausgangslage zurück. Bei einigen Fällen blieb die Besserung stationär. In dem Ergebnis der Untersuchung wird eine Stütze für die Hypothese der mesenchymalen Funktionsstörungen im Nervengewebe bei der multiplen Sklerose gesehen. Ralph Spira und A. Einhorn (83) haben die multiple Sklerose und andere spastische Zustände mit ACTH und Physio-Therapie behandelt. Bei allen Patienten waren die Bewegungen der Extremitäten durch spastische Erscheinungen behindert. Die Dauer der Erkrankung lag bei 3 1/2 bis 18 Jahren. Acht Patienten erhielten täglich i.v. -Infusionen von 20 mg ACTH in 500 ccm. NaCl-Lösung. Alle 3 Tage wurde ACTH-Dosis um 5 mg vermindert. Im ganzen wurden 10 Infusionen in einer Gesamtmenge von

150 mg ACTH in 10 Tagen verabreicht. Im Anschluß an die Behandlung wurde Cortison von 70 - 100 mg täglich gegeben. Diese Menge wurde langsam vermindert. Während I. V. -Gaben von ACTH wurden Entspannungs- und Koordinationsübungen durchgeführt. In einem Fall wurde wegen des ausgeprägten Tremors ACTH i. m. verabreicht. Bei 8 Patienten war ein gewisser Erfolg zu verzeichnen. Ein Fall verschlechterte sich. Die Autoren glauben, daß das Ergebnis mit dieser Therapie nicht sehr ermutigend war.

W. Walcher berichtet über die Behandlung von 21 frischen Multiple-Sklerose-Fällen mit ACTH. Nach Prüfung der Nebennierenfunktion wurden täglich 30 - 60 mg ACTH., aufgeteilt in 4 - 6 Einzeldosen, für längstens 10 Tage verabfolgt, dann langsam abgebaut und auf 5 mg pro Tag übergegangen. 6 Patienten wurden völlig symptomfrei; 8 Fälle besserten sich wesentlich, 6 zeigten entweder vorübergehende oder nur geringfügige Besserung (97).

Th. W. Wallace und G. H. Williams (98) berichten über 360 Fälle von multipler Sklerose und anderer Erkrankungen, die man in einem Zeitraum von 6 Jahren mit ACTH behandelt hat. Es wurden 3 Fälle beschrieben, bei denen eine intravenöse ACTH-Therapie eine rasche Besserung bewirkt hat. Es hat nur selten Nebenwirkungen gegeben in Form von Urticaria, Ödemen, Tachykardie, nächtlichen Verwirrheitszuständen und Halluzinationen. Eine Nebennierenrinden-Atrophie wie sie bei der Corticosteroid-Therapie eintritt, fehlt bei ACTH.

D. Destunis und A. Freymuth (1961) sind der Auffassung, daß die Wirkung des ACTH auf den Verlauf der multiplen Sklerose bemerkenswert sei. Es wurden 16 Fälle behandelt. Bei 9 Patienten wurde eine objektive und rasche Besserung beobachtet. Unter der Behandlung wurden "gute objektive Besserungen", auch bei Patienten mit Krankheitsverläufen über mehrere Jahre, erzielt (22).

H. Miller, D. J. Newell und A. Ridley (1961) beschrieben die Wirkung von ACTH auf Multiple-Sklerose-Kranke, insbesondere auf die akute retrobulbäre Neuritis, als günstig (60).

Einen großen Teil der Literatur über die Behandlung der multiplen Sklerose mit ACTH verdanken wir Leo Alexander und Mitarbeitern. 1958 schreibt der Verfasser, daß eine erfolgreiche Behandlung der multiplen Sklerose aus wiederholten Bluttransfusionen, 500 cm³ einmal wöchentlich während 6 Wochen, und ACTH besteht. Dagegen hielt er nicht viel von Vitaminen, Muskeladenylsäure, Cortison und Prednison. In einer Arbeit, die Alexander und seine Mitarbeiter 1961 veröffentlicht haben, wurden ähnliche Gedanken geäußert. Es wird festgestellt, daß der Patient in der Remission einer ermunternden Interpretation seiner Krankheit bedarf. Nach dem Durchstehen eines Schubes, wenn der Patient nicht mehr sein altes Niveau erreicht habe, müsse er mit Bluttransfusionen behandelt werden. Wenn kein Erfolg einträte, müsse eine Behandlung mit ACTH eingeleitet werden. Es sei wichtig, daß nach Abschluß der intensiven ACTH-Behandlung eine Erhaltungsdosis über längere Zeit hinweg gegeben werde. Die Verfasser behaupten, daß die einzige Behandlungsart, die eine signifikante Besserung der Multiple-Sklerose-Patienten bringe, die ACTH-Therapie sei. Die Erfolge mit Cortison

oder Prednison seien nicht so gut wie bei ACTH (4) (5). Über die neuesten Erfolge bei der Behandlung von Multiple-Sklerose-Kranken schreiben Leo Alexander und Leo Cass in ihrem Bericht 1963. Zu den 43 Patienten, über die bereits in einer früheren Arbeit berichtet wurde, haben die Autoren 67 Fälle hinzugefügt, so daß eine Gesamtzahl von 110 Patienten erreicht wurde. 94 Patienten erhielten während der Behandlung hohe Dosen von ACTH, die übrigen Patienten erhielten niedrigere Dosen. Beim Vergleich der beiden Gruppen stellte es sich heraus, daß die Ergebnisse bei den höheren Dosen viel besser waren. 12 Patienten, die hohe Dosen von ACTH erhielten, wurden auf tägliche Ausscheidung von 17-Ketosteroide und 17-Hydrocorticoide im Harn untersucht, um die adrenocorticale Tätigkeit zu messen. Die subjektive Besserung wurde vom Patienten zwischen dem 2. und 16. Tag der Behandlung empfunden, durchschnittlich aber um den 6. Tag. Die objektive Besserung stellte sich zwischen 8. und 60. Tage ein, durchschnittlich um den 25. Tag. Der Anfang der objektiven Besserung stand in keiner Beziehung zu der Schwere und Dauer der Krankheit oder den endgültigen Resultaten der Behandlung. Verminderung der Muskelspasmen hat man zwischen dem 12. und 35. Tag der Behandlung beobachtet, durchschnittlich um den 23. Tag. Gleichzeitig oder anschließend folgte auch eine Besserung anderer neurologischer Zeichen. Die Verfasser hatten vor und während der Behandlung Maßnahmen ergriffen, um die bekannten Nebenerscheinungen von ACTH möglichst zu verhindern. Neben der gründlichen physikalischen Untersuchung wurden Röntgenaufnahmen des Schädels, des Thorax und der Wirbelsäule gemacht, ferner ein EKG, die Magen-Acidität vor und nach dem Histamintest geprüft und Blutzuckerbestimmung durchgeführt. Bei Patienten, deren Vorgeschichte oder Untersuchung eine gastro-intestinale Abnormalität aufwies, wurden Röntgenaufnahmen des gastro-intestinalen Traktes durchgeführt. Folgende Untersuchungen wurden regelmäßig jede Woche vor und während der Behandlung durchgeführt: Urinbefund, Blutbild, Hämoglobin-, Blutzucker- und Blutelektrolytenbestimmung, Guajakprobe auf Blut im Stuhl jeden 3. Tag und Blutsenkungsprobe, wenn indiziert, wurden auch durchgeführt.

Während der hohen Dosierungs- und Reduktionsphasen der Behandlung wurden die Patienten auf salzarme Diät gesetzt, die während der Erhaltungsphase gemildert wurde. Während der hohen Dosierungs- und Erhaltungsperiode erhielten alle Patienten täglich Kaliumchlorid, Aluminium-Hydroxyd und Multiple-Vitamin-Präparate. Patienten mit freier Magensäure und Nachweis eines alten Ulcus erhielten entsprechende Diät. Die Nebenerscheinungen, die während der Behandlung auftraten, teilten die Verfasser in 3 Gruppen.

Gruppe A bestand aus Patienten mit leichter emotionaler Erregung, subjektiven gastro-intestinalen Symptomen und Tachykardie. Diese Erscheinungen traten zwischen dem 5. und 24. Tag auf, durchschnittlich um den 12. Tag.

Gruppe B zeigte Nebenerscheinungen vom 9. bis 62. Tag, durchschnittlich am 25. Tag, nämlich: Ödeme, Akne, gastro-intestinale Blutung, Leukocytose, Infektion, muköse Colitis, Albuminurie, EKG-Veränderungen und Osteoporose

mit pathologischen Frakturen.

Gruppe C zeigte Nebenerscheinungen zwischen dem 21. und 60. Tag, durchschnittlich am 34. Tag. Diese zeigten sich in Schwäche, Hypotonie, Vertigo, Ohnmacht, Sehstörungen, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Veränderung der Elektrolyte, geistiger Veränderung und Addison'schem Melanoderma. Als Behandlung wurde eine Dosis von 40 Einheiten ACTH in 1000 ccm von 5 %-Dextrose in Wasser als intravenöse Infusion im Zeitraum von 8 Stunden täglich gegeben von 1 bis 10 Tagen; oder es wurde intramuskulär als Äquivalent kolloidales ACTH 60 E. 2 mal täglich gegeben; dann wurden für 11 bis 21 Tage 60 E. 2 mal täglich intramuskulär verabreicht; die Dosis wurde allmählich reduziert auf 20 E. jeden 3. - 5. Tag, bis eine Erhaltungsdosis von 40 Einheiten täglich erreicht wurde. Die Dosis wurde dann weiter reduziert, aber nicht unter 20 Einheiten 3 mal wöchentlich. Die niedrige Dosis-Behandlung war identisch mit der Erhaltensbehandlungsphase der hohen Dosis-Therapie.

Die Verfasser kommen zum Schluß, daß die ACTH-Behandlung, wenn auch nicht ideal, so doch eine der erfolgreichsten Therapien der progredienten Form der multiplen Sklerose sei, die uns zur Zeit zur Verfügung steht. Ihr therapeutischer Effekt auf den Zustand der Invalidität und auf den Verlauf der Krankheit sowie die Abhängigkeit dieses Effektes von der Dosierung wurde bei der Behandlung von 94 Patienten mit hohen Dosen und 16 Patienten mit niedrigen Dosen von ACTH bestätigt.

F. Marshall und E. Hoeck (57) haben 41 Multiple-Sklerose-Patienten nach Alexander'schem Schema mit hohen Dosen von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) behandelt. Die Behandlung dauerte von 5 bis 8 Wochen. Fast 90 % der Kranken zeigten eine Besserung. Besonders günstig haben die 13 akuten Fälle auf die Therapie reagiert. Bei allen wurde eine Besserung beobachtet. Von 19 chronisch-progredienten Fällen besserten sich 16, von 9 stationären Fällen 7. Bei 5 % der Patienten zeigten sich psychotische Reaktionen.

Mehrere Autoren haben in den letzten Jahren die Multiple-Sklerose-Kranken mit Corticosteroiden behandelt. Einige dieser Autoren haben keinen besonderen Vorteil in der Corticosteroid-Therapie gesehen. Die überwiegende Zahl der Verfasser dagegen hat Berichte über gute Erfolge mit der Corticosteroid-Therapie veröffentlicht. So berichten Gilbert H. Glaser und H. Houston Merritt (36) über die Behandlung von 33 Multiple-Sklerose-Kranken (23 Frauen und 10 Männer) mit ACTH und Cortison. Die meisten Patienten erhielten zwei 14 Tage dauernde Kuren von ACTH. 10 Patienten wurden, nachdem sie eine anfängliche Kur mit ACTH beendet hatten, mit einer Erhaltungsdosis von peroralem Cortison für die Zeit von 2 bis 6 Monaten behandelt. 21 Patienten zeigten entweder keine oder nur eine leichte Veränderung. 12 Kranke wiesen eine bedeutsame Besserung auf. Am günstigsten wurden spastisch-paretische, cerebelläre, Blasen- und Augensymptome beeinflusst. In den meisten Fällen waren die Ergebnisse vorübergehend und dauerten nur 7 bis 14 Tage nach der Einstellung der Behandlung. Von 10 mit Cortison-Erhaltungsdosen behandelten Patienten haben bereits 7 eine signifikante Besserung nach ACTH aufgewiesen, bei

6 hielt diese Besserung während der 2 bis 6 Monate Behandlung mit Cortison an. Ein Patient kehrte zu seinem früheren Zustand zurück, selbst nachdem seine Cortison-Dose bis 200 mg täglich vergrößert wurde und er noch zusätzlich 100 mg ACTH täglich für eine Woche bekommen hat. 3 Patienten, die von 5 bis 6 Monate mit Cortison behandelt wurden, blieben stationär. Die Autoren glauben, daß die Verabreichung von ACTH und Cortison in gewissen Fällen von multipler Sklerose zu bedeutsamer Besserung bestimmter Symptome führen kann und daß man die besten Erfolge bei den Patienten mit der Krankheitsdauer unter zwei bis drei Jahren sieht.

B. Ott berichtete 1958 über die Behandlungserfolge bei 28 Fällen von multipler Sklerose, davon waren 8 akut, 10 chronisch mit Remissionen und 10 stationär gewesen. Sie wurden mit Cortison und Antibiotika behandelt. Bei Vergleichen dieser Behandlungsergebnisse mit Quecksilberschmierkuren und INH konnte kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden (65). Henry Miller, D.J. Newell und Adam Ridley (1961) haben 86 Patienten, deren Krankheitsverlauf sich zwischen 10 und 13 Jahren erstreckte, in 3 Gruppen eingeteilt.

Die eine Gruppe wurde mit 15 mg Prednisolon pro Tag über 8 Monate, dann 10 mg pro Tag für weitere 10 Monate behandelt. Die 2. Gruppe wurde mit Solprin (Aspirin-Calcium) 54 g pro die über 18 Monate behandelt und die 3. Gruppe mit Placebo über 18 Monate. In allen drei Gruppen traten etwa in gleichem Umfang Exacerbationen und neue Symptome auf. Bei den mit Prednisolon und Placebo behandelten Patienten kam es innerhalb der 18 Monate zu einer stärkeren Verschlechterung als bei den mit Solprin behandelten Patienten (51).

Walter Laux (1958) berichtete über die Behandlung von Multiple-Sklerose-Patienten mit Hydrocortison. Er behandelte 4 chronische Multiple-Sklerose-Fälle mit Paraspastik der Beine jeweils im Anschluß an vorausgegangene erfolglose Behandlungsphasen mit 80 - 100 mg Ficortil täglich durch 1 - 2 Wochen, dann wurde die Dosis verringert. Die Behandlung dauerte durchschnittlich 8 Wochen. Verschlechterung im Verlauf der Krankheit trat nicht ein. An Nebenerscheinungen wurde zweimal eine leichte Wasserretention beobachtet. Alle 4 Fälle zeigten deutliche Besserung während der Behandlung, die bei 2 Patienten auch nach Absetzen des Medikamentes anhielt. Bei einem Patienten mit cerebellaren Symptomen blieb die Krankheit unbeeinflusst. Weitere 5 akute Fälle besserten sich unter Cortison-Behandlung sehr gut (50).

D. Ploog, G. Bleek und U. Wenzel (1959) kommen auf Grund eigener Beobachtungen zu der Überzeugung, daß die Prednisolon-Therapie einen günstigen Effekt bei akuter Verlaufsform der multiplen Sklerose hat. Die Anwendung von Prednisolon wird bei Ersterkrankung, besonders bei frischer Opticus-Beteiligung und bei frischen Schüben empfohlen (69). Nach Erfahrungen von E. G. Hultsch ist bei multipler Sklerose von der Verabfolgung von Corticosteroiden per os keine besondere Wirkung zu erwarten. In frischen Fällen wird der eigentliche Krankheitsprozeß nicht beeinflusst, jedoch ist das perifokale Ödem des akuten Entmarkungsherdens reduziert worden, was der Verfasser in 3 Fällen des akuten Krankheitsbildes

innerhalb von 2 - 3 Tagen "beobachten" konnte. Der weitere Krankheitsverlauf unterschied sich in nichts mehr vom gewohnten Bild. Der Verfasser meint, daß man bei Behandlungsbeschränkung auf 4 Wochen und Überwachung mit Prednison, Prednisolon und ihren Abkömmlingen kaum Komplikationen erleben wird. Als mögliche Komplikationen gibt der Verfasser an: Hyperglykämien und Glykosurien, Manifestwerden eines latenten Diabetes, Hypo- und Dysproteinämien, Osteoporose, Magenblutung, Hypercortizismus mit Cushing-ähnlichem Syndrom, bei Absetzen einer langfristigen Therapie kann es zu einer akuten Nebenniereninsuffizienz kommen (44).

P. Sigenthaler und A. von Arx (1961) behaupten, daß Dexamethason für die Dauertherapie nicht angezeigt sei wegen der Nebenerscheinungen von Hypercortisonismus und des katabolen Effektes mit deutlicher Hypoproteinämie. Sie glauben aber, daß es für die initiale Stoßtherapie durch antientzündlichen Effekt und fehlende Wasserretention deutliche Vorteile hat (80).

F. Laubenthal wendet die Dexamethason-Therapie seit mehreren Jahren an; er glaubt, daß sie nur bei ganz akuten Schüben einen Zweck hat. Er schreibt: "Innerhalb von 24 Stunden treten oft ein Stillstand und eine gewisse Rückbildung ein, die sich von einer echten Remission durch die Raschheit der Besserung zu unterscheiden pflegen". Er glaubt, daß dieser Effekt bei aufsteigenden und bulbären Formen lebensrettend sein kann. Nach dem Absetzen des Medikamentes kann es zur Verschlechterung kommen, was aber mit allmählichem Übergang und intermittierender Zufuhr von ACTH vermieden werden kann. Er gibt folgendes Schema für Cortison-Stoßtherapie bei akuter multipler Sklerose an:

An den ersten 3 Tagen 3 mal 2,5 mg Dexamethason.

Am 4. Tag 25 E. ACTH.

Am 5. Tag 3 mal 2 mg Dexamethason,

Am 6. Tag 3 mal 1,5 mg Dexamethason.

Am 7. Tag 3 mal 1 mg Dexamethason.

Am 8. Tag 3 mal 0,5 mg Dexamethason.

Am 9. Tag 25 E. ACTH.

Laubenthal meint, daß mit der Corticosteroid-Therapie die multiple Sklerose keineswegs überwunden sei, wenn ein akutes Geschehen gebremst und wahrscheinlich abgekürzt wird. Der Verfasser meint auch, daß es sinnlos, sogar gefährlich sei, außerhalb eines akuten Schubes eine Langzeittherapie im schubfreien Intervall durchzuführen (19).

George F. Kamen (46) berichtete 1958 über die guten Resultate, die er mit der intrathecalen Applikation eines löslichen Präparates des Fluorhydrocortisons bei 2 Multiple-Sklerose-Kranken erzielt hat. Er nimmt an, daß das Medikament dadurch besser in das Zentralnervensystem gelangt und man so bessere klinische Erfolge erreichen kann. George J. Boines (15) hat auch die intrathecalen Applikationen von Corticosteroiden bei der multiplen Sklerose angewandt, da er glaubte, daß man dadurch die Blut-Gehirn-Schranke umgehen kann. Er berichtet über die Behandlung bei 12 Multiple-Sklerose-Patienten, 4 Männer und 8 Frauen im Alter

von 28 - 50 Jahren, mit einer Krankheitsdauer von 1 - 19 Jahren. Eine wässrige Lösung von Methylprednisolon-Acetat 40 mg pro ccm wurde intrathecal injiziert. Die Behandlung bestand aus einer Serie von Injektionen, die man in Intervallen von 2 - 3 Wochen verabreichte. Man fing an mit einer Dosis von 1 ccm und vergrößerte diese um 0,5 ccm bis zu einer Maximaldosis von 2,5 ccm. Eine Erhaltungsdosis von 2,5 ccm wurde alle 2 - 3 Monate gegeben, um die Symptome zu kontrollieren. Zusätzlich erhielten die Patienten Physio-Therapie und Beschäftigungstherapie. Die Resultate wurden nach prozentualer Besserung der Patienten folgendermaßen geschätzt:

Ausgezeichnet	80 - 100 %
Gut	50 - 80 %
Mäßig	25 - 50 %
Leicht	10 - 25 %
Schlecht	0 - 10 %.

Jeder Patient zeigte subjektive und objektive Besserung, die gewöhnlich 48 Stunden nach der 1. Injektion auftrat. 9 Patienten (75 %) zeigten gute oder ausgezeichnete Erfolge. Als Nebenerscheinungen wurden ab und zu Kopfschmerzen beobachtet, die man mit Aspirin behandeln konnte, und bei 1 Patienten wurde ein taumelnder Gang beschrieben, der nach 1 - 5 Stunden Bettruhe verschwand. Der Verfasser glaubt, daß die intrathecale Prednisolon-Steroid-Therapie sich als die erfolgreichste Methode zur Einleitung einer Remission bei Multiple-Sklerose-Patienten erweisen könnte. Die Remissionen, die nach den Injektionen auftraten, dauerten von Wochen bis zu einigen Monaten. Die Dauer der Remissionen war von Länge und Schwere der Krankheit abhängig. Nach den Erfahrungen des Autors ist die intrathecale Prednisolon-Therapie der ACTH und systematischen Steroid-Behandlung weit überlegen.

Über die Erfahrungen mit der Corticosteroidbehandlung der multiplen Sklerose berichten R. Frowein, W. Domdorf und F. Blumenschein (1963). Die Verfasser haben 96 Patienten (36 Männer und 60 Frauen) behandelt. 9 Patienten waren zwischen 11 - 20 Jahren, 26 von 21 - 30, 19 von 41 - 50, 9 von 51 - 60 und 1 Patient 64 Jahre alt. 43 Patienten hatten den ersten Schub, 15 Patienten wurden wegen ihres zweiten Schubes behandelt, bei 24 Patienten war der Verlauf chronisch-remittierend und 14 Patienten hatten einen chronisch-progredienten oder chronisch-stationären Verlauf. Die Mehrzahl der Kranken wurde mit Prednisolon behandelt und nur vereinzelt verwendete man Dexamethason oder Triamcinolon. In den ersten Jahren der Anwendung dieser Medikamente gaben die Verfasser meistens 30 mg per os, später gewöhnlich 50 mg und in den letzten Jahren meistens 100 mg i. v. Spätestens vom 6. Tag der Behandlung an gaben sie das Medikament per os. Dann wurde für mehrere Wochen eine Dosis weitergegeben, die früher ungefähr bei 15 - 20 mg lag. In den letzten Jahren gaben sie gewöhnlich 30 mg. Schließlich wurde die Dosis weiter reduziert. Die Kur dauerte im allgemeinen 4 - 6 Wochen.

Fast immer fand die Behandlung unter antibiotischem Schutz, selten unter tuberkulostatischem Schutz statt. ACTH wurde vereinzelt am Ende der Kur gegeben. Bei 65 Patienten kam es während der klinischen Behandlung zu einer deutlichen Besserung, was einer Besserungsrate vom 67 % entspricht. Es änderten sich aber nur akute und subakute Krankheitsschübe. Dagegen trat bei chronisch-progredienten bzw. stationären Verläufen keine wesentliche Änderung ein. Kranke mit dem ersten Schub besserten sich in 86 % deutlich, mit dem zweiten Schub 73 %, Kranke mit chronisch-remittierendem Verlauf in 70 %. Die Verfasser behaupten, daß die Behandlung mit Corticosteroiden bei akuten und subakuten Schüben indiziert ist. Schnelle Besserung nach Therapiebeginn und erneute Verschlimmerungen der Symptome nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen des Medikamentes bewiesen nach Ansicht der Autoren, daß eine Beeinflussung der Symptome der multiplen Sklerose mit Corticosteroiden möglich ist. Das Auftreten neuer Schübe ist weder mit einer Kur noch mit einer Dauerbehandlung zu verhindern (32).

O. Mularek (62) berichtet über die Ergebnisse der Prednison-Therapie bei 30 an multipler Sklerose erkrankten Patienten. Die Behandlung dauerte von 3 - 4 Wochen und bestand aus 20 - 40 mg Prednison pro Tag. 10 Patienten haben eine ausgezeichnete, 13 eine mäßige, 3 eine geringe und 3 keine Besserung gezeigt. Bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung während der Behandlung beobachtet.

D. Otto untersuchte die Ergebnisse der Glucocorticoid-Therapie, hauptsächlich von Prednisolon und 6-Methyl-Prednisolon bei 28 Frauen und 16 Männern im Alter von 18 - 54 mit frisch entdeckter multipler Sklerose. Die Durchschnittsbehandlungszeit war 43,5 Tage. Bei 77 % der Multiple-Sklerose-Kranken schwankte die Gesamtdosis zwischen 600 mg und über 1000 mg. Die Anfangsdosis in der untersuchten Gruppe war 40 mg bis 70 mg. Das günstigste Behandlungsschema umfaßte eine hohe Anfangsdosis (70 mg), eine Durchschnittsgesamtdosis von 1450 mg, eine verhältnismäßig kurze Behandlungszeit von 32 Tagen und die Verabreichung von ungefähr 71 % der Gesamtdosis während der ersten 3 Wochen der Behandlung. Dieses Schema wurde bei 8 Patienten angewandt. Beinahe die Hälfte aller Patienten erhielt eine Gesamtdosis von mehr als 1000 mg. Alle Patienten, welche täglich mindestens 25 mg Glucocorticoide erhielten, wurden mit Antibiotika geschützt. Es wurden keine Nebenwirkungen bei 35 Patienten, die mit hohen Dosen behandelt wurden, beobachtet. 9 Patienten zeigten Nebenwirkungen nur, nachdem sie 600 bis 1000 mg erhielten. Von 44 Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, kam es bei 43 (98 %) zu einer subjektiven und bei 38 (86 %) zu einer objektiven Besserung. Zur Zeit der Entlassung wurde keine Besserung der neurologischen Befunde beobachtet (66). Diese Resultate wurden mit denen in einer Kontroll-Gruppe von 59 Patienten, die vor 1 1/2 bis 4 Jahren behandelt wurden, verglichen. Dabei war nur bei 15 % der Fälle eine objektive Besserung aufgetreten.

Der Verfasser glaubt, daß man durch Verabreichung von hohen Gesamtdosen

und besonders verhältnismäßig hohen Anfangsdosen per os eine gute objektive und subjektive Besserung bei akuter Verschlimmerung der multiplen Sklerose erreichen kann. Die Glucocorticoide beeinflussen wahrscheinlich nicht den natürlichen Verlauf der Krankheit, auch nicht, wenn man sie im Frühstadium verwendet. Man könne frühe "symptomatische" Resultate mit Dauergaben verlängern.

100 Multiple-Sklerose-Kranke, darunter 41 Männer und 59 Frauen, wurden an der Nervenlinik der Universität München mit Kortikosteroiden behandelt. Darüber berichten E. Frick und H. Angstwurm (8) in der Arbeit "Zur Kortikosteroid-Behandlung der multiplen Sklerose" (1964).

Alle Patienten erhielten Prednisolon in einer Tagesdosis von meistens 30 mg, die gegen Ende der Kur verringert wurde. Dann bekamen sie eine Injektion von 20 oder 40 E. ACTH. Die Gesamtdosis von Prednisolon schwankte zwischen 150 mg und über 1000 mg (Tab. 3). Alle Kranken wurden mit Bettruhe, Vitaminen der B-Gruppe und später krankengymnastisch behandelt, wenn dies angezeigt war. Die Autoren verglichen den Therapie-Erfolg durch Kortikosteroide mit dem einer Gruppe von 303 Kranken (128 Männer und 175 Frauen), die zwischen 1952 und 1963 mit anderen Methoden behandelt worden waren. Die Kranken wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt:

I. Nach dem Schweregrad der Funktionsausfälle, die nach der "Bronx-Scale" bestimmt wurde:

- O : Normalbefund.
- 1 : Funktionell bedeutungslose neurologische Normabweichungen.
- 2 : Geringfügige Störungen, z.B. leichte Spastik oder Parese.
- 3 : Mittelschwere Störungen, z.B. Monoparesen, leichte Hemiparesen, mäßige Ataxie, mäßige Blasenstörungen, Augenstörungen, Kombination mehrerer leichter Störungen.
- 4 : Störungen, die die Arbeitsfähigkeit und normale Lebensweise behindern, aber nicht unmöglich machen.
- 5 : Völlige Arbeitsunfähigkeit, maximale Gehstrecke ohne Hilfe etwa 500 m.
- 6 : Kurze Gehstrecke nur mit Stöcken, Krücken oder Stützapparaten.
- 7 : Rollstuhlpatient, der den Stuhl ohne fremde Hilfe aufsuchen und fortbewegen kann.
- 8 : Bettlägerigkeit, Funktion der Arme aber erhalten.
- 9 : Bettlägerigkeit, völlige Hilflosigkeit.
- 10 : Tod durch multiple Sklerose.

II. Nach der Art des Krankheitsverlaufes:

- a) schubförmig, b) remittierend progredient, c) primär-chronisch progredient.

III. Nach den Symptomen:

- a) Sensibilitätsstörungen, b) Paresen, c) Spastik, d) Reflexsteigerungen,

- e) Pyramidenbahnzeichen, f) Ataxie, g) Hirnnervensymptome,
h) Neuritis retrobulbaris, i) Entleerungsstörungen, j) psychische Veränderungen.

Es wurde die Abhängigkeit der Änderung in der Gesamtfunktion von der Verlaufsform der multiplen Sklerose und der Gesamtmenge an Prednisolon, die verabfolgt worden war, untersucht.

Der Therapieerfolg für die Kortikosteroid- und die Kontrollgruppe ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

	Gesamt- zahl	gebessert	gleich- geblieben	verschlechtert
Kortikosteroid-Fälle	100	36 %	62 %	2 %
Kontrollgruppe	303	26,4 %	69,6 %	4 %

Die spontane Besserungsrate von 26 % bei der Kontrollgruppe ist niedriger als die von Abbs und Schaltenbrand, die sie mit 30 - 35 % angegeben haben. Die Autoren glauben, daß man das damit erklären kann, daß die Beurteilung des Behandlungserfolges nicht nach denselben Gesichtspunkten erfolgte.

Tabelle 2

Bronx Scale	Gesamt- zahl	gebessert	gleich- geblieben	verschlechtert
2 Kortikosteroid-Fälle	8	5 (62,5%)	3 (37,5 %)	0
2 Vergleichsgruppe	13	10 (77 %)	3 (23 %)	0
3 Kortikosteroid-Fälle	32	14 (44 %)	18 (56 %)	0
3 Vergleichsgruppe	67	31 (46 %)	34 (51 %)	2
4 Kortikosteroid-Fälle	28	8 (28,5%)	20 (71,5%)	0
4 Vergleichsgruppe	101	22 (22 %)	74 (73 %)	5
5 Kortikosteroid-Fälle	11	4 (36,5 %)	7 (63,5 %)	0
5 Vergleichsgruppe	54	8 (15 %)	46 (85 %)	0
6 Kortikosteroid-Fälle	6	2 -	4 -	0
6 Vergleichsgruppe	38	6 (16 %)	31 (81,5 %)	1
7 Kortikosteroid-Fälle	3	0 -	2 -	1
7 Vergleichsgruppe	6	0 -	5 -	1

Tabelle 2 (Fortsetzg.)

Bronx Scale	Gesamt zahl	gebessert	gleich- geblieben	verschlechtert
8 Kortikosteroid-Fälle	10	2 -	8 -	0
Vergleichsgruppe	19	3 -	15 -	1
9 Kortikosteroid-Fälle	2	1 -	0 -	1
Vergleichsgruppe	5	0 -	3 -	2

Die mit Kortikosteroiden behandelten Kranken wurden nicht besonders ausgewählt und könnten als annähernd repräsentativ gelten, wenn man sie mit der Kontrollgruppe vergleicht. Es bestehen gewisse Unterschiede, die aber nicht erheblich sind. So sieht man z. B. in der Tabelle 2, daß Kranke, die nach dem Schweregrad ihrer Ausfälle der Bronx-Scale 2 und 3 angehören, relativ überwiegen in der Kortikosteroidgruppe, die schubförmigen Verläufe finden sich bei den Kortikosteroidfällen in 35 % und bei den Kontrollen in 30 % (Tabelle 4).

Die Autoren glauben, daß die Besserungsquote von 36 % bei den Kortikosteroid-Fällen gegenüber 26 % bei der Kontrollgruppe als Hinweis für die Wirkung und einer gewissen Überlegenheit der Kortikosteroid-Therapie gelten kann.

Tabelle 3

Bronx-Scale

Gesamtmenge Prednisolon in mg.	Gesamt- zahl	erniedrigt gebessert	gleich- geblieben	erhöht verschlechtert
bis 150	2	0	2	0
bis 250	10	2	8	0
bis 500	22	6	16	0
bis 1000	55	25	29	1
üb. 1000	11	3	7	1
	100	36	62	2

Die Befunde zeigen, daß Kranke mit leichteren Ausfällen und schubförmigem Verlauf eine bessere Remissionsrate haben. Bei Vergleich der Kortikosteroid- mit Kontrollfällen sind sichere Unterschiede für die leichter Erkrankten und die Kranken mit schubförmigem Verlauf nicht zu erkennen.

Wenn man die Kranken mit der Bronx-Scale 2 - 4 gesondert betrachtet, so findet man bei den Kortikosteroid-Fällen eine Besserungsquote von 40 % und bei den Kontrollen von 35 %. Kranke mit schubförmigem Verlauf weisen in der Kortikosteroid-Gruppe eine Besserungsquote von 70 %, in der Kontrollgruppe von 60 % auf.

Die Tabelle 4 zeigt, daß die chronisch-progredienten Fälle durch Kortikosteroide (22 %) häufiger als durch eine andere Behandlung (9 %) gebessert werden können. Bei Vergleich der Besserungsquoten für verschiedene Symptome bei den Kortikosteroid- und den Kontrollfällen sieht man, daß die Häufigkeit der Besserung der Symptome in beiden Gruppen nahezu gleich ist. Die vollständige Rückbildung eines bestimmten Symptoms ist bei den leichter Erkrankten und schubförmigen Verlaufsformen zu erwarten. Die Kortikosteroid-Therapie ist bei diesen Fällen nicht sicher überlegen. Die Kortikosteroid-Therapie führte zu einer guten funktionellen Besserung bei Paresen, spastischer Tonuserhöhung, ataktischen Störungen und sensiblen Ausfällen.

Tabelle 4

		Gesamt- zahl	erniedrigt gebessert	gleich- geblieben	erhöht verschl.
1. Schub	Kortikosteroid-Fälle	23	13 (56,5 %)	10 (43,5 %)	0 -
	Vergleichsgruppe	57	35 (61,5 %)	15 (26,5 %)	7 (12 %)
2. Schub	Kortikosteroid-Fälle	9	6 (66,5 %)	2 (2 %)	1 (1 %)
	Vergleichsgruppe	21	11 (52,5 %)	9 (43 %)	1 (4,5 %)
3. Schub	Kortikosteroid-Fälle	3	3 -	0 -	0 -
	Vergleichsgruppe	13	9 (69 %)	4 (31 %)	0 -
remit. - progred.	Kortikosteroid-Fälle	20	4 (20 %)	15 (75 %)	1 (5 %)
	Vergleichsgruppe	78	13 (16,5 %)	63 (81 %)	2 (2,5 %)
chron. - progred.	Kortikosteroid-Fälle	45	10 (22 %)	35 (78 %)	0 -
	Vergleichsgruppe	134	12 (9 %)	120 (89,5 %)	2 (1,5 %)

Die Wirkung der Kortikosteroide bei der Behandlung der multiplen Sklerose hängt von der Gesamtdosis ab. Die Autoren empfehlen die Verabreichung von 1000 mg und die Dauer der gesamten Kur von etwa 30 Tagen. Sie glauben, daß der Verlauf der multiplen Sklerose nicht durch Kortikosteroid-Therapie beeinflußt wird und daß die Wirkung derselben nicht spezifisch sei, aber durch die antientzündliche Wirkung der Kortikosteroide erklärt werden kann.

Tabelle 5

Symptome	Gesamtzahl	gebessert x)			gleichgeblieben x)			verschlechtert x)		
		subjektiv	funktionell	symptomat.	subjektiv	funktionell	symptomat.	subjektiv	funktionell	symptomat.
Sensibilitäts- Kortikosteroid-Fälle	61	31	19,5	11,5	64	80,5	88,5	5		
störungen Vergleichsgruppe	168	25	11,5	8,5	71,5	87	91,5	3,5	1,5	0,6
Paresen Kortikosteroid-Fälle	79	53	40,5	5	47	57	95			
Vergleichsgruppe	245	37	20,5	4	61	76	95	2,5	3	0,5
Spastik Kortikosteroid-Fälle	67	42	42	9	58	57	91		1,5	
Vergleichsgruppe	197	40,5	32	5	58,5	66,5	94	1	1,5	1
Reflex- Kortikosteroid-Fälle	77			2,5			97,5			
steigerung Vergleichsgruppe	249			1,5			98,5			
Pyramiden- Kortikosteroid-Fälle	68			7			91			1,5
zeichen Vergleichsgruppe	210			7			90,5			2,5
Ataxie Kortikosteroid-Fälle	52	34,5	40,5	3,5	63,5	54	95,5	2	6	2
Vergleichsgruppe	174	24	21	4,5	74	74	94	2,5	5	1,5
Hirnnerven- Kortikosteroid-Fälle	21	33	33	14	62	57	81	5	9,5	5
symptome Vergleichsgruppe	62	51,5	51,5	35	45	43,5	64,5	3	5	
Neuritis Kortikosteroid-Fälle	10	60	60	10	20	20	70	20	20	20
retrobulbaris Vergleichsgruppe	74	74,5	73	3	24,5	24,5	96	1,5	3	1,5
Entleerungs- Kortikosteroid-Fälle	26	23	19	4	75	73	92,5	5	8	4
störungen Vergleichsgruppe	82	53,5	53,5	19,5	44	44	78	2,5	2,5	2,5
Psychische Kortikosteroid-Fälle	28			11			86			3,5
Veränderungen Vergleichsgruppe	67			2,5			91			6

x = alle Angaben in Prozent.

M. R. Brown und Tracy J. Putnam (19) haben 1939 einen Bericht über Remissionen bei der multiplen Sklerose veröffentlicht. Es wurden die Katamnesen von 133 Patienten untersucht, von denen 95 in stationärer und 38 in ambulanter Beobachtung waren. Man hatte nur solche Fälle ausgewählt, bei denen die Diagnose klinisch sicher war. Von den 133 Patienten hatten 92 hin und wieder Besserungsperioden. Die Verfasser stellten fest, daß die ambulanten Patienten einen längeren und leichteren Krankheitsverlauf mit mehr Remissionen als die stationären Patienten aufwiesen. Symptome, die durch kleine Läsionen verursacht waren (Diplopie, Zentralskotom, sensible Störung einer Extremität), hatten eine Rückbildungsneigung innerhalb weniger Monate. Symptome, welche durch große Läsionen verursacht waren (Paraplegie, Ataxie, psychische Veränderungen) blieben permanent. Isolierte Symptome verschwanden relativ häufiger allein als in der Gruppe von Symptomen. Frühsymptome hatten einen größeren Prozentsatz der Remission als die gleichen Symptome, die im späteren Verlauf der Krankheit auftraten. Die meisten Läsionen haben akute Perioden, nach Ablauf welcher eine gewisse Menge der Nervenfasern ihre Leistungsfähigkeit wiedererlangt. Als manifeste Komplikationen bei der multiplen Sklerose geben die Autoren Cystitis und Pneumonie an. Diese waren meistens die Todesursache.

Leo Alexander, A. W. Berkeley und A. M. Alexander (1958) berichten über 554 Patienten, davon 38 % Männer, 62 % Frauen, welche sie bis zu 8 Jahren beobachtet hatten. Nach Ansicht der Verfasser ist die Krankheit in den ersten 5 Jahren am aktivsten. Weiter stellten sie fest:

1. Die Erholung von einem Schub ist umso besser, je länger die Krankheit dauert.
2. Die Erholung ist umso unvollständiger, je schwerer das Krankheitsbild vor dem Schub war.
3. Je länger die Dauer des Schubes, umso geringer die Remission.
4. Ein schlagartig einsetzender Schub wird von einer weitergehenden Besserung gefolgt als ein schleichend einsetzender (5).

L. Abb. und G. Schaltenbrand (1956) berichten in ihren statistischen Untersuchungen über den Verlauf der multiplen Sklerose bei 1420 Patienten. Der häufigste Krankheitsbeginn sei zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Unter 15 Jahren fanden sie den Erkrankungsbeginn selten (1,8 %), über 60 Jahren nur bei einem Patienten. In den meisten Fällen habe die multiple Sklerose mit einer Gehstörung begonnen; etwa halb so häufig wurden zuerst Augensymptome angegeben in Form eines verschwommenen Sehens. Subjektive Beschwerden zu Beginn der klinischen Behandlung waren: Gleichgewichtsstörungen in 43,7 %, Schwäche der oberen Extremitäten in 32,6 %; spastische Gehstörung bei 3,6 %; Bei den allgemeinen Symptomen standen rasche Ermüdbarkeit mit 34 % und Kopfschmerzen mit 32,5 % im Vordergrund. Dem Ausbruch der multiplen Sklerose können folgende Störungen vorausgehen:

1. Ein pseudorheumatisches Stadium (Muskelschmerzen, Neuralgien, Glieder-

schmerzen); objektiv läßt sich dieses Stadium durch einen typischen Liquorbefund Myographie nachweisen.

2. Pseudoneurasthenie, wobei der Patient über Erschöpfbarkeit, Reizbarkeit, Vergesslichkeit und Nachlassen der Leistungen klagt.
3. Nur Liquorveränderungen. Zu den psychischen Störungen gehören manische Phasen, Verwirrheitszustände, selten Halluzinationen, auffallende Suggestibilität und gewisse Enthemmtheit.

Die Liquorbefunde von 1289 Patienten waren folgende:

Normale Eiweißwerte	52 %
Eiweißvermehrung bis 2,0 (nach Kafka)	43,6 %
Vermehrung des Gesamteiweißes bis 5,0 (Kafka)	4,41 %
Vermehrung des Gesamteiweißes über 5,0 (Kafka)	0,16 %
Normale Normomastixkurve	27,2 %
Gering pathologisch veränderte Normomastixkurve	28,3 %
Der typische Linksausfall der Normomastixkurve	44,5 %
Normergische Liquorreaktionen	40,2 %
Anergische Liquorreaktionen	37,5 %
Hyperergische Liquorreaktionen	3,6 %
Nicht feststellbare Liquorreaktionen	18,8 %

Die Verfasser fanden die Lebenserwartung von 10,8 Jahren bei Multiple-Sklerose-Kranken. Volle Arbeitsfähigkeit war am häufigsten in den ersten 5 Jahren nach Krankheitsbeginn. Bei Multiple-Sklerose-Patienten, die über 10 Jahre krank waren, fanden sich nur 23 % mit voller Arbeitsfähigkeit. Halbtägige Arbeitsfähigkeit fand sich etwa gleich häufig. Völlige Arbeitsunfähigkeit nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer zu, wobei der Unterschied zwischen der ersten 5-Jahresperiode und einer Periode von über 10 Jahren Krankheitsdauer erheblich ist (18,5 % - 40,2 %). Von den Patienten, die zwischen 1 - 5 Jahren an multipler Sklerose litten, starben 36,5 % in dieser Zeit. Bei McAlpine betrug diese Zahl nur wenige Prozente.

Die Zahl der Arbeitsfähigen, die zwischen 1 - 5 Jahre krank waren, betrug bei Abb und Schaltenbrand 27,5 %, bei McAlpine 60 %. Die Zahl in der Gruppe zwischen 6 - 10 Jahren Krankheitsdauer betrug für Verstorbene 30 % bei den Verfassern, 4 % bei McAlpine. Die Arbeitsfähigen in derselben Gruppe lagen bei den Verfassern bei 20 %, bei McAlpine bei 38 %. Bei Krankheitsdauer von über 10 Jahren nähern sich die Zahlen bei den Verfassern und McAlpine. Besonders bösartige Verlaufsformen zeigten Patienten mit cerebellären und pseudorheumatischen Symptomen. Die relativ beste Prognose sah man bei den retrobulbären Neuritiden und bei den monosymptomatischen Formen.

H. Bauer und W. Firnhaber haben eine statistische Beurteilung der Leistungsprognose Multiple-Sklerose-Kranker veröffentlicht, in der die Daten von 686 kriegsbeschädigten Rentenempfängern und 204 Klinikfällen ausgewertet wurden (14).

Von 797 Fällen der Multiple-Sklerose-Kranken, die auf die Arbeitsfähigkeit untersucht wurden, waren über 70 % aller Erkrankten 5 Jahre nach Manifestwerden der multiplen Sklerose noch ganz oder teilweise arbeitsfähig. Nach 10 Jahren waren es noch 50,2 %, nach 15 Jahren noch über 30 %.

Die limitierenden Faktoren der Arbeitsfähigkeit wurden von den Autoren nach den Behinderungen aufgeteilt, die sich aus Störungen von Seiten der Hirnnerven, der Muskelkraft und des Muskeltonus, der Koordination, der Sensibilität, der Blase und des Darmes, der Psyche und aus kombinierten oder anderen Störungen ergaben. 44,8 % der kriegsbeschädigten Rentenempfänger fühlten sich durch die bestehenden spastischen Paresen in ihrer Leistungsfähigkeit behindert, bei den Klinikpatienten waren es 6,8 % weniger.

Gut 20 % der Rentner und fast 30 % der Klinikpatienten führten Koordinationsstörungen als limitierenden Faktor ihrer Erwerbsfähigkeit an. Die Angaben über die Blasen-Darm-Störungen als limitierenden Faktor waren seltener bei den Klinikpatienten, wo sich verhältnismäßig mehr Fälle von frischen Erkrankungen finden als unter KB-Rentnern, deren Krankheitsbeginn im Durchschnitt 15 - 20 Jahre zurückliegt.

Beim Vergleichen der Arbeitsfähigkeit der verschiedenen Verlaufsformen der multiplen Sklerose zeigte sich, daß die Arbeitsprognose der primär chronisch verlaufenden multiplen Sklerose bereits von Anfang an wesentlich schlechter ist als diejenige der schubförmigen. In der Gruppe der seit weniger als 5 Jahren erkrankten Patienten war nur die Hälfte (50,4 %) der primär chronisch-progredient verlaufenden Fälle arbeitsfähig, während die entsprechenden Zahlen für die schubförmig-chronisch-progredienten 76,7 % und für schubförmig verlaufende Fälle 90 % betragen.

In den Gruppen, bei denen die multiple Sklerose seit 16 - 20 Jahren und über 21 Jahre bestand, waren noch 87,6 % bzw. 71,7 % der schubförmig gebliebenen Fälle ganz oder partiell arbeitsfähig, und nur 20,1 % bzw. 18,1 % der primär chronisch-progredienten. In den ersten fünf Jahren nach Manifestwerden der Erkrankung waren 40 % der schubförmigen Fälle noch voll arbeitsfähig, von den primär chronisch-progredienten hingegen nur knappe 20 %.

Nach 21 Jahren waren noch immer 28,3 % der schubförmigen Fälle voll arbeitsfähig und von den primär chronisch verlaufenden nur 1,5 %. Die Autoren haben den Verlauf von 811 Fällen, 492 ohne exogene Belastung und 319 mit solcher, untersucht und dabei keine prognostischen Unterschiede gefunden. Von 625 Erkrankten mit anerkannter Kriegsbeschädigtenrente hatten alle eine exogene Belastung angegeben. Von 186 Klinikpatienten verneinten 83,3 % eine solche Belastung. In der ersten Gruppe konnten jedoch nur 46 % eine bestimmte Belastung als krankheitsauslösenden oder -verschlimmernden Faktor anschuldigen. Ein Vergleich des Schweregrades der multiplen Sklerose bei den Erkrankten, die eine exogene Belastung behaupteten und den Patienten, die eine solche Belastung verneinten, ergab keine verwertbaren Unterschiede. Ebenso war die Prognose *quad vitam* in beiden Gruppen vergleichbar. Die Autoren sind zu folgendem Schluß gekommen: 1. daß ein beachtlicher Teil der Erkrankten auch nach langer Krankheitsdauer

ganz oder teilweise erwerbsfähig bleibt. Rund ein Fünftel aller Fälle der Beobachtungsserie waren 15 - 20 Jahre nach Erstmanifestation der multiplen Sklerose noch voll arbeitsfähig im alten Beruf, über ein Drittel in irgendeiner Form erwerbstätig.

2. Die wichtigsten limitierenden Faktoren der Erwerbstätigkeit sind spastische Paresen, Koordinationsstörungen und Störungen der Blasen- und Darmfunktion, in der genannten Reihenfolge.
3. Schubförmig verlaufende multiple Sklerosen haben eine wesentlich bessere Prognose als die primär chronisch-progredient verlaufenden Fälle.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abb, L. u.
Schaltenbrand, G. Statistische Untersuchungen zum Problem der MS.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 174 (1956) 199-481.
2. Ahrens, W. Neues Material für die Spirochätenätiologie der mul-
tiplen Sklerose. Dtsch. Gesundheitsw. 1950, 621
3. Aird, R.B. Succinate Therapy in MS. Neurology 1, 219-227, 1951
4. Alexander, L. u.
Cass, L. The present status of ACTH-therapy in MS.
Annals of Internal Medicine. Vol. 58, Nr. 3 (1956)
5. Alexander, L.
Berkley, A.W.
Alexander, A.M. Prognosis and Treatment of Multiple Sclerosis.
Quantitative Nosometric Study.
JAMA. 166, 16 (1958) 1943.
6. Alexander, L.
Berkley, A.W.
Alexander, A.M. A nosometric approach M.S. Prognosis and treatment,
Amer. Lecture Ser. Publ. Nr. 405
Rayerson Press 1961, XVI.
7. Alter, M.
Halpem, L.
Kurland, L.T.
Bornstein, B.
Leibowitz, U.
Silberstein, J. MS in Israel, Prevalence among Immigrants and
Native Inhabitants; review of medical records from all
hospitals, referral clinics and facilities for chronic care
during 1955 - 1959.
The Year Book of Neurol. Psychiatry and Neurosurg. 87,
1963 - 1964 Series.
8. Angstwurm, H. u.
Frick, E. Zur Kortikosteroid-Behandlung der multiplen Sklerose.
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 39, 1718-1721.
9. Ansell, B.M.
Clarke, E. Disseminated Sclerosis Treatment with Isoniazid with a
Method of Evaluating Chron. Neurological Disorders.
J. of Nerv. N.S. 19, 144-147. (1956)
10. Arkin, H.
Sherman, I.
Weinberg, S.L. Tetraaethylammonium chloride in the treatment of
multiple sclerosis.
Arch. of Neurol. 64, 534-545 (1950)
11. Bammer, H.
Schaltenbrand, G.
Solcher, H. Zwillingsuntersuchungen bei multipler Sklerose.
Dtsch. Zeitschr. für NHK 181, 261-279 (1960).
12. Bauer, H. Zur Isoniazid-Behandlung der MS. Sitzungsbericht
Dtsch. Ges.f. Neurol. Berlin. Ztbl. 140 (1957) 26.

13. Bauer, H.
Bonitz, K.
Salchow, U.A. Negat. bakteriell. u. serol. Ergebnisse bei Nachprüfung
der Frage einer mykobakteriellen Ätiologie der multip-
len Sklerose. Die Med. 1958, 1128-1132.
14. Bauer, H.
Fimhaber, W. Zur Leistungsprognose Multiple-Sklerose-Kranken.
Dtsch. med. Wschr. Nr. 27, 1357-1364 (1963)
15. Boines, G. Remissions in MS Following Intrathecal Methylprednisolone
Acetate. Delaware State Med. J. 33, 230 (1961).
16. Bottyán, I. Die Herdantigene in der Pathogenese der MS u. anderen
Nervenkr. Ztschr. Innere Med. 11, 941 (1956)
17. Brickner, R.M. Management of acute episods in MS. A preliminary report.
Arch. of Neurol. 168, 180 - 198 (1952).
18. Brickner, R.M. Essential precautions in the treatment of new phenomena
in MS. Arch. of Neurol. 70, 483-488 (1956)
19. Brown, M.R.
Putnam, T.J. Remissions in Multiple Sclerosis.
Arch. of Neurol. and Psychiatry. Vol. 41, 913 (1939)
20. Bronisch, F.W. Multiple Sklerose. Fünf Fortbildungsvorträge von
E. Bay, F. Laubenthal, R. Brouschek, F.W. Bronisch,
H. Kalm. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart 1963.
21. Campbell, A.M.G.
Herden, G.
Tatlaw, W.F.T.
Whittle, E.G. Lead in relation to disseminated sclerosis.
Brain 73, 52-71 (1950).
22. Destunis, D.
Freymuth, A. Eine hormonale Behandlung der MS mit ACTH.
Dtsch. Gesundheitswesen 16, 1291-1293, 1961.
23. Döring, G. Zur Pathogenese der Herdbildung bei MS.
Dtsch. Wschr. f. Nervenheilk. 150 (1940) 7.
24. Eckel, K.
Lutz, W. Über die Behandlung der MS mittels Kohlenhydratent-
zuges. Wien. Klin. Wschr. 73, 493-495 (1961).
25. Eisle, W.
McCullough, N.B.
Beal, G.A. Brucellosis and MS. JAMA 143, 1473-1474 (1950)
26. Ervenich, P. Neue Gesichtspunkte zur Behandlung u. Ätiologie der MS.
Ärztl. Forschung 7, 1/55-1/64 1953.
27. Ferldmann, S.
Izak, G.
Nelken, D. Blood coagulation studies and serotonin determination
in serum and cerebrospinal fluid in MS.
Acta psychiatr. Copenhagen. 32, 37-49 (1957)

28. Ferraro, A. Pathology of Demyelinating Disease as an Allergy Reaction of the Brain.
Arch. Neurol. and Psychiat. 52 (1944) 37.
29. Feuerlein, W. Über die Behandlung der MS mit Isonicotinsäurehydrazid.
Nervenarzt 28, 183-185 (1957)
30. Fog, T. Some experiences with ACTH-treatment in disseminated sclerosis. Acta endocr. Kopenhagen 9, 213; 1952
31. Foster, G.B.
Miller, H.
Newell, D.J.
Kinlen, L.J. Multiple Sclerosis. A trial of treatment with Tolbutamide.
Lancet 1961 1.915-917, (Zentralblatt 164)
32. Frowein, R.
Domdorf, W.
Blumenschein, F. Erfahrungen mit der Kortikosteroidbehandlung der multiplen Sklerose.
Nervenarzt, 34 (1963) 66.
33. Fust, B.
Gay, M.
Stricker, E.
Klinger, M. Ist die multiple Sklerose eine Mykobakteriose, welche durch Isoniazid günstig beeinflusst werden kann ?
Schweiz. med. Wschr. 1957, 87/21 (611 - 615)
34. Georgi, F. Quelques nouveaux aspects de la sclérose in plaques.
Soc. franc. de Neurol. 102, 494-500 (1960).
35. Georgi, W. Probleme der M.S.
Schweiz. med. Wschr. 90/1960/ 1434
36. Glaser, G.H.
Merritt, H.H. Effects of Corticotropin and Cortisone on Disorders of the Nervous System. JAMA 148, 898 (1952).
37. Gorynya, E.A. Versuch einer Behandlung der MS mit einem Autoliquorpräparat. Zn. Nervopat. Psychiat. 60, 155 (1960).
38. Gross, H.
Kimberger, I.J.
Schiffer, K.H. Zur Frage der Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei der MS. Münch. Med. Wschr. 1955, 130 - 132.
39. Mallervorden, J. Die zentralen Entmarkungskrankheiten.
Ztschr. f. Neurologie 150 (1940) 201.
40. Hinterbuchner, L.P.
Goldner, M.G.
Rogoloff, J.B.
Rabiner, A.M. Effect of isoniazid in multiple sclerosis with chronic symptomatology.
Arch. f. Neurol. u. Psychiat. 75 (1956) 115

41. Hirschmann, J. Neue Behandlungsmethoden der multiplen Sklerose mit
Beute, D. Hydergin und Röntgen-Grenzstrangbestrahlung.
Schmid, E.E. Dtsch.med. Wschr. 1950, 1658-1661.
42. Hoff, H. Die Therapie der multiplen Sklerose.
Tschabitscher, H. Wien. klin. Wschr. 1953, 649-652.
43. Holm, V. Investigations and studies of the etiology and pathogenesis
of disseminated sclerosis.
Acta psychiat. scand. 34, 60 - 109 (1959).
44. Hultsch, E.G. Die Behandlung neurologischer Erkrankungen mit Corti-
sonen. Nervenarzt 32 (1961) 497.
45. Jonez, H.D. MS and allergy; management with histamine therapy.
Part II Ann. Allergy 8, 44-62 (1950).
46. Kamen, G.K. Intrathecal Fluorohydrocortisone and multiple sclerosis.
Medical Times 86: 1342 (1958).
47. Kaplan, D.A. The Problem of the viral Aetiology of MS.
Epstein, T.A. Zn. Nevropat. I Psychiat. 1964, 64/3 (368-369)
Rutstein, P.V. Expt. Med. Neurol. and Psychiatr. 17/12, VIII (1964).
Toporova, M.N.
48. Kuimov, D.T. Rheumatism and MS. Zn. Nevropat. I Psychiat. 1964
64/3, 370-375. Expt. Med. Neurol. a. Psychiat. Vol. 17
No. 12, VIII. 1964, 1673.
49. Kyger, E.R. Brucellosis and multiple sclerosis. Cutaneous reactions
Haden, R.L. to Brucella antipens. Amer.J. Med. Sci. 216 (1948) 689
50. Laux, W. Die Behandlung der multiplen Sklerose mit Hydrocortison.
Medizinische 38 (1956) 1363-1364.
51. LeGac, P. Nouvelles données sur la sclérose en plaques.
J. Med. Bordeaux 137, 346-359 (1960).
52. Lemke, R. Über die posttraumatische multiple Sklerose.
Psychiatr. Neurol. und med. Psychol. 3, 65-71 (1951).
53. Lowry, M.L. Pancreatic extract in the treatment of multiple sclerosis.
Amer.J. Med. Sci. 227, 259-267 (1954).
54. Luthy, F. Zur Frage der Spirochätenbefunde bei MS.
Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 128 (1930) 290.
55. Maretschek, M. Statistische Untersuchungen über die multiple Sklerose an
Schaltenbrand, G. Hand von 947 Sektionsprotokollen
Seibert, P. Dtsch. Z. f. NHK Bd. 172, 287-308 (1954).

56. Margulis, M.S. Spätergebnisse der Therapie von Patienten mit MS und akuter disseminierten Encephalomyelitis mit spezifischem Impfstoff. *Klin. Med.* 28, 30-33 (1950).
57. Marschall, F.
Hoek, E. Der Effekt des ACTH auf die Symptomatik der MS. *Schweiz. med. Wschr.* 1963, 93/37 1331-1334.
58. McAlpine, D. Familial incidence and role of hereditary factors in MS. *I. Congr. Internat. Sci. Neurol.* 1957, 107-123.
59. Miller, H.
Newell, D.J.
Ridley, A. Multiple Sclerosis. Trials of Maintenance Treatment with Prednisolone and Soluble Aspirin. *Lancet*, I., 127-129 (1961).
60. Miller, H.
Newell, D.J.
Ridley, A. Multiple Sclerosis. Treatment of Acute Exacerbations with Corticotropin. *Lancet*, II. 1120-1122 (1961).
61. Minkowski, M. Zur klinischen Symptomatologie und zur Behandlung der MS. *Schweiz. Arch. Neur.* 49, 236-245 (1941).
62. Mularek, O. The results of prednisone therapie in MS. *Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol.* 1963, 13/4, 483.486.
63. Müller, H.R. Die Prognose der MS. *Dtsch. med. Wschr.* 38, 1800, 1961.
64. Noble, R.L.
Caroll, K.K.
Douglas, A.S. Observation on feeding of fatty acids from cerebrosides to patients with disseminated sclerosis. *Canad. Med. Ass. J.* 76, 23-26 (1957) Zbl. 143.
65. Ott, B. Zur Cortison-Therapie der MS. Ein Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden. *Nervenarzt* 29, 33-35 (1958).
66. Otto, D. Die Behandlung der multiplen Sklerose mit Corticoiden. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.* 185, 159-169 (1963).
67. Peters, H.A.
Reese, H.H. Sodium succinate therapy in multiple sclerosis. *Dis. Nerv. Syst.* 15, 76-80 (1954).
68. Pette, E. u. H.
Bauer, H. Zur Ätiologie und Pathogenese der multiplen Sklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 84, 2061-2066, 2115-2119, 1959.
69. Ploog, D.
Bleek, G.
Wenzel, U. Die Behandlung der multiplen Sklerose mit NNR-Hormonen. *Klin. Wschr.* 37, 946-949 (1959).
70. Putnam, T.J.
Chiavocci, L.V.
Hoff, H. u. Weitzenm, H. Results of treatment of multiple sclerosis with dicoumarin. *Arch. of. Neur.* 57, 1-13 (1947).

71. Reis, G. ACTH and cortisone in treatment of multiple sclerosis.
Sahlgren, E. Acta psychiatr. (Copenhagen) 28, 429-438 (1954).
72. Reisner, H. MS als Fehldiagnose. Wien.klin.Wschr.1957, 415.
73. Saginario, M.C. Riv.Neurobiol. 5, 851-883 (1959)
Serigio Zentralblatt 159, 1961
74. Savenko, S.N. A Contribution to the Problem of the Relationship between
MS and Acute Disseminated Encephalomyelitis. Zn.
Nevropat.Psychiat. 1964, 64/3 (360-364). Expt.Med.
Neurol. a. Psychiat. 17, 12, VIII, 1964.
75. Schaltenbrand, G. Die MS des Menschen. Thieme Verlag, Leipzig 1943.
76. Schaltenbrand, G. Discussion MS u. Wehrdienst.Nervenarzt 28, 122, (1957).
77. Scholz, W. Erfahrungen mit Dicumarol in Behandlung der MS.
Sitzungsbericht. Gesellschaft f.Neurol.u.Psychiatr. an
der Univ.Berlin 12. Febr. 1951.
78. Schuppien, W. Wien.klin.Wschr. 1957, 414-415.
79. Shapira, K. Brain 1963, 86, 315. (Brit.Med.J.1965, 1, 466-467)
Poskanzer, D.C. Familial and Conjugal Multiple Sclerosis.
Miller, H.
80. Siegenthaler, P. Klinische Erfahrungen mit Dexamethason
von Arx, A. Schweiz.med.Wschr. 30 (1961) 892.
81. Soyka, D. Vergleichende Auswertung mehrerer Behandlungsmethoden
bei MS. Nervenarzt 32, 513-516 (1961).
82. Spicknall, C.G. Relation of brucellosis and multiple sclerosis.
Kurland, L.T. J.A.M.A. 143, 1470-1473 (1950).
Carle, B.N.
Terry, L.L.
83. Spira, R. Disseminated sclerosis and allied spastic conditions.
Einhorn, A.V. ACTH in combination with physiotherapy.
Brit.J.Physic.Med., N.S. 18, 134-137 (1955).
84. Steiner, G. Zur Ursache und Behandlung der multiplen Sklerose.
Münch.med.Wschr. 101, 1321-1326 (1959).
85. Stransky, E. Weitere Erfahrungen mit der artgleichen Fremdblutbehand-
lung der MS. Wien. Z.Nervenheilk. 1, 106, 1947.
86. Stransky, E. Das klinische Gesicht der multiplen Sklerose.
Waldschütz, J.K. Wien, Wilhelm Maudrich 1951.

87. Stransky, E. Epikritisches zur Behandlung der MS mit artgleicher
Gesundfremdblutssubstanz. Wien. klin. Wschr. 1953,
681-682.
88. Swank, R.L. Treatment of multiple sclerosis with low-fat diet:
results of seven years experience.
Ann.Int.Med. 45, 812 (1956) Zentralb. 140, (1957)
237.
89. Swank, R.L. MS; assesment of treatment with a modified low-fat
Bourdillon, R.B. diet. J.Nerv.Ment.Dis. 131. 468-488 (1960).
90. Swank, R.L. A biochemical basis of MS. (Amer.Lect.Ser.Publ.
No. 417. A Monogr. in Amer.Lect. in Living Chemistry
Edit. by I.N. Kugelmass). Springfield, 111. Ch.
C. Thomas 1961.
91. Szirma, E. Allgemeine Theorie der Ätiologie der multiplen
Sklerose. Z. ges. inn.Med. 15, 693-694 (1960).
92. Thygesen, P. Die Dicumarolbehandlung bei disseminierter Sklerose.
Ugeskr.Laeg. 1952, 1685-1691.
93. Tschabitscher, H. Fremdbluteinverleibung bei neurologischen Erkrankungen.
Waldschütz, J. Wien.klin.Wschr. 1949, 171-173.
94. Uhlemann, H.J. Erfahrungen bei der Behandlung der multiplen Sklerose
mit Evers-Diät. Dtsch.med.Wschr. 1954, 1212-1214.
95. Veterans Admin. Isoniazid in Treatment of MS. Report on Vet.Adm.
MS Study Group cooperativ study. JAMA 163, 168-172 (1957).
96. Vet. Administration Five-year Follow-up on Multiple Sclerosis.
MS Study Group Arch. of Neurology. Vol. 11, Nr. 6 583-592 (1964).
97. Walcher, W. Neue Gesichtspunkte in der Behandlung der MS.
Wien.Arch.f.Psychol. 5, 96-101 (1955).
98. Wallace, T.W. ACTH in acute neurologic disorders. Neurology.
Williams, Jr. G.H. (Minneapolis) 11, 91-95 (1961) Ztbl. 163 (1962).
99. Weil, A. A Study of the Etiology of MS.
JAMA 97 (1931) 1587
100. Welte, E. Zur Behandlung der multiplen Sklerose mit Isonicotin-
Ross, J. säure-Hydracid. Therapeutisch-kritische Beobachtungen.
Dtsch.med.Wschr. 1956, 1497-1501.
101. Wemer, A. Zur medikamentösen Behandlung der multiplen Sklerose.
Dtsch.Gesundheitswesen 1950, 621-624.

102. Williams, Jr., G. Modifications of signs in multiple sclerosis with Tetra-
Karnosh, L.J. aethylammonium chloride.
Trucker, H. Neurology (Minneapolis) 2, 525-528 (1952).
103. Wullstein, R. Zur Tolbutamidbehandlung der multiplen Sklerose.
Schweiz.med. Wschr. 91, 468-470 (1961).
105. Zinnitz, F. Beitrag zur Cholinesterasetherapie der multiplen Sklerose.
Schwarz, B. Münch.med. Wschr. 1957, 1030-1032.

Herrn Professor Dr. med. E. Frick an der Nervenlinik der
Universität München gilt mein besonderer Dank für die freund-
liche Überlassung des Themas und alle wertvollen Anregungen.

LEBENS LAUF

Ich, Nicholas J. Borden, wurde am 22. November 1922 in Drohobytsch, Galizien, als Sohn eines Postbeamten geboren. Nach bestandenem Abitur am Gymnasium meiner Heimatstadt 1942 begann ich das Studium der Medizin an der Universität zu Lemberg. Ich legte dort 4 Semester ab. Ich habe mein Studium wieder im Wintersemester 1946 an der Münchener Universität aufgenommen. Am 4. April 1952 habe ich das Staatsexamen in München abgelegt. Im selben Monat wanderte ich nach den USA aus. Von Mai 1952 bis Juli 1953 arbeitete ich als Arzt am Allgemeinen Krankenhaus (Jackson-Park-Hospital) in Chicago. Von Juli 1953 bis jetzt arbeitete ich im Staatlichen Krankenhaus in Anna /Illinois als Stationsarzt.

